

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der FU Berlin
im Klinikum Charlottenburg

**Nachuntersuchung von Patienten
mit akuter Virushepatitis B**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ronald Matthias
aus Berlin

1975

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der FU Berlin
im Klinikum Charlottenburg

**Nachuntersuchung von Patienten
mit akuter Virushepatitis B**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ronald Matthias
aus Berlin

Referent : Prof. Dr. med. M. Alexander

Koreferent : Prof. Dr. med. H. Pickert



Promoviert am 17.10.75

Meinen Eltern gewidmet, die mir unter
hohem Einsatz und über Jahre hinaus das
Studium der Humanmedizin ermöglichten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533913_0016

Vorwort

Die sozialmedizinische Bedeutung der Virushepatitis wird heute genauso wenig bestritten wie die Erkenntnis, nur ungenügende Therapiemöglichkeiten zu besitzen, um in allen Fällen einen komplikationslosen Heilungsverlauf zu erreichen. Gerade in Anbetracht der Spätschäden nach abgelaufener Virushepatitis scheint es notwendig, die einzelnen angewandten Therapieverfahren kritisch zu durchdenken. Der folgende Bericht soll anhand einer Nachuntersuchung von 30 statistisch ausgewählten Patienten, die an Virushepatitis erkrankt waren, dazu Orientierungshilfe geben.

Ich danke in erster Linie Frau Prof. Dr. med. M. Alexander für die freundliche Überlassung des Themas, für die Bereitstellung der technischen Möglichkeiten und für die mannigfaltige Unterstützung bei der Literaturzusammenstellung. In mehreren Gesprächen mit ihr konnte ich unzählige Anregungen gewinnen. Dr. med. Albert und Dr. med. Rasch überließen mir freundlicherweise ihre umfangreichen Patientenunterlagen, die sie zu ihrer Dissertationsarbeit benötigten.

Mein Dank gilt nicht zuletzt Herrn Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. G. Fuchs und seinem Mitarbeiter Dr. rer. nat. Thomas,

die mich in den anfallenden statistischen Fragen berieten.

Von den pharmazeutischen Betrieben Dr. Falk GmbH & Co, Freiburg, Hoffmann La Roche AG, Grenzach (Baden), und A. Nattermann & Cie (GmbH), Köln, wurden meine Literaturwünsche bereitwillig erfüllt.

Berlin, März 1975

Ronald Matthias

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Literaturübersicht</u>	1
1.1. Die akute Virushepatitis	1
1.2. Die chronische Hepatitis	4
1.3. Die posthepatitische Zirrhose	6
1.4. Therapie der akuten Virushepatitis	8
1.5. Therapievergleiche	12
2. <u>Nachuntersuchung</u> von 30 Patienten, die an akuter Virushepatitis erkrankt waren	15
2.1. Aufgabenstellung	15
2.2. Die Patienten	16
2.3. Methodik	20
2.4. Subjektive Beschwerden	21
2.5. Objektive Befunde	24
2.6. Bromthaleinbelastung	26
2.7. Bluteiweißfraktionen	31
2.8. Immunglobulinergebnisse	38
2.9. Übrige Ergebnisse	45
2.10. Histologische Untersuchungen	46
3. <u>Statistische Auswertung</u>	49
3.1. Methodik der Prüfstatistik	49
3.2. Bromthaleintest und Therapie	55
3.3. Bluteiweiße und Therapie	56
3.4. Immunglobuline und Therapie	59
3.5. Korrelationstests und andere Parameter	62
4. <u>Diskussion und Schlußfolgerung</u>	68
5. <u>Zusammenfassung</u>	73
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	74

1. Literaturübersicht

1.1 Die akute Virushepatitis

Durch die in letzter Zeit immer häufiger beobachtete Zunahme der akuten und chronischen Lebererkrankung rückt deren Ätiologie, Diagnose und Therapie in den Mittelpunkt des Interesses.

Eine bestimmte Form der Leberparenchymschädigung erfolgt durch abakterielle Infektion, H E P A T I T I S I N - F E C T I O S A. Man unterscheidet hier zwei Viren (A und B), die die Verantwortung für die akute Leberentzündung tragen und die sich in erster Linie durch ihre Inkubationszeit unterscheiden. Nach neueren Untersuchungen erfolgt die Abgrenzung durch das Hepatitis-B-Antigen (18,68).

a) Virushepatitis A (auch Hepatitis epidemica genannt) wird in der Regel oral durch Schmierinfektion über-

tragen. Jedoch ist auch eine parenterale Infektion möglich. Die Inkubationszeit ist kurz (6 - 42 Tage).

- b) Virushepatitis B wird vorwiegend parenteral übertragen, weswegen sie auch als Serumhepatitis bezeichnet wird. Eine orale Übertragung ist ebenfalls möglich. Die Inkubationszeit ist länger als beim Typ A (60 - 100 Tage). (74). Im Serum findet sich zu einem hohen Prozentsatz ein spezifisches Antigen (Hepatitis-B-Antigen). (46, 67, 69). Die verschiedenen Autoren geben an, daß dieses Antigen (häufig auch nach Blumberg (9), der es zuerst im Serum australischer Eingeborener entdeckte, Australia-Antigen genannt) je nach Empfindlichkeit der Nachweismethode (68) in 8 - 97% der Fälle im Blut von Patienten, die an Hepatitis mit langer Inkubationszeit erkrankt sind, gefunden wird. Genauere Analysen zeigten, daß dieses Antigen entweder gar keine Nukleinsäure oder nur 5% RNS enthält. Das Hepatitis-B-Antigen ist daher nicht als Virus anzusehen, aber möglicherweise ein Bestandteil eines Virus oder ein Reaktionsprodukt eines Virus mit dem menschlichen Organismus. Das Hepatitis-B-Antigen dient uns jedoch als Indikator dafür, daß das eigentliche Virus in der Nähe ist und damit Infektiosität gegeben ist. Blutkonserven, die Hepatitis-B-Antigen enthalten, dürfen wegen der Infektiosität nicht zu Transfusionen verwandt werden. Gegen das Hepatitis-B-Antigen werden Hepatitis-B-Anti-

körper gebildet, die ebenfalls im Serum nachgewiesen werden können. Der Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen Hepatitis-B-antikörperhaltigen Blutkonserven und Posttransfusionshepatitis ist noch nicht erbracht. (34).

Das histologische Bild der akuten Virushepatitis ist unabhängig vom Infektionsweg und Virustyp einheitlich: (35) Im Frühstadium dieser Erkrankung läßt sich eine starke Vermehrung der Endothelien, manchmal sogar in Form einer mehrschichtigen Zelllage nachweisen, die sogar die Lichtungen der Sinusoide einengen kann.

Im akuten Stadium verlieren dann die Endothelien ihre Kerne, und das Leberparenchym zeigt teils großvakuolär degenerative teils mehrkernige Zellen teils Einzelzellnekrosen. Der Galleabtransport stagniert: Man findet Gallethromben in den Gallekapillaren und Gallepigment in den Leberepithelzellen. Die mesenchymalen Strukturen proliferieren und in den v. Kupffer'schen Sternzellen wird Hämosiderin und Zeroid abgelagert.

Die Prognose der akuten Virushepatitis ist unterschiedlich zu bewerten. Die hauptsächliche Komplikation besteht im Übergang in chronische Verlaufsformen, d. h. Fortbestehen der Leberentzündungszeichen über ein Jahr nach Krankheitsbeginn hinaus. (84). In der Literatur liegen für die Häufigkeit dieses Ergebnisses unterschiedliche Angaben vor: Die Zahlenwerte schwanken zwischen 1,7 und 57,5% (28, 38,63). Am wahrscheinlichsten

sind folgende Voraussagen: (72) 90% der akuten Virushepatitisinfektion heilen vollständig aus, während 5% in eine chronisch persistierende Verlaufsform übergehen. In 3% der Fälle resultiert eine chronisch aggressive Hepatitis und in 3-5% eine posthepatitische Leberzirrhose. Heute kommt es nur in extrem seltenen Fällen während des Krankheitsverlaufes zu einem präkomatösen oder komatösen Zustand des Patienten. Die Letalität ist gering (10).

1.2 Die chronische Hepatitis

Das Krankheitsbild der c h r o n i s c h e n H e p a -
t i t i s ist erst in den letzten 30 Jahren genauer defi-
niet worden, nicht durch das Bemühen von H. Kalk.

1932 prägte er als erster den Begriff "latenter Leberschaden" und führte schon dort eine Symptomatologie an, die gut mit unserem heutigen klinischen Bild einer chronischen Hepatitis übereinstimmt (37). Erst 1947 gelang ihm durch den Einsatz der Histologie die heute noch gültige Einteilung in chronisch persistierende und chronisch aggressive Hepatitis (38,39).

Bei der chronisch persistierenden Hepatitis bestehen sowohl laparoskopisch als auch histologisch fließende Übergänge zur abklingenden akuten Hepatitis (77). sie ist gekennzeichnet durch eine deutliche Aktivierung des retikuloendothelialen Systems und eine geringe Tendenz zur Bindegewebsneubildung. Leberzellnekrosen sind nur selten nachzuweisen.

E. Wildhirt (105) unterteilt die chronisch persistierende Hepatitis in drei Stadien:

1. akutes Stadium; Das Durchschnittsalter beträgt bei den Patienten 27 Jahre, die Durchschnittskrankheitsdauer 25 Monate.
2. subakut-subchronisches Stadium: Durchschnittsalter = 37,8 Jahre, Durchschnittskrankheitsdauer 30 Monate.
3. chronisches Stadium: Durchschnittsalter = 41 Jahre, Durchschnittskrankheitsdauer 55,5 Monate.

Trotz dieser mehrjährigen Verläufe (zwischen drei und zehn Jahren) ist die Prognose der chronisch persistierenden Hepatitis ausgesprochen günstig (21,103). Ein Übergang in die chronisch aggressive Hepatitis oder Leberzirrhose wird nicht für möglich gehalten. E. Wildhirt (105) berichtet aus seinem Krankengut, daß von 50 Patienten, bei denen bioptisch eine chronisch persistierende Hepatitis nachgewiesen worden war, 90% eine pathologische Bromthaleinprobe und 59% mehr oder weniger erhöhte Transaminasen aufwiesen. In der Weltliteratur schwanken die Angaben über das Vorkommen von Hepatitis-B-Antigen bei der persistierenden Hepatitis zwischen 0 und 53% (68).

Die chronisch aggressive Hepatitis erkennt man an ausgedehnten läppchenperipheren Leberzellnekrosen und stark entzündlichen Infiltrationen in den Periportalfeldern, die zungenförmig in das Leberläppchen hineinragen.

Die chronisch aggressive Hepatitis kann Folge unterschiedlicher Ursachen sein (Fettleber, Cholostase, Cholangiolithiasis, Häm siderose, Amöbeninfektion), unter denen allerdings die größte Gruppe von den Patienten mit nicht vollständig ausgeheilten akuten Hepatitis gebildet wird (54).

Die Prognose darf nicht als günstig angesehen werden, weil ein Großteil der Fälle in eine Leberfibrose oder/und Leberzirrhose übergeht.

Bei 60 bis 80% der Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis muß mit einem pathologischen Ausfall des Bromthaleintests gerechnet werden. Erhöhte Transaminasen geben Hinweis auf Zellnekrosen oder Zellpermeabilitätsstörungen, besonders bei Diätfehlern, Alkoholgenuß u.ä. Eine Transaminasenerhöhung bei körperlicher Belastung wird in letzter Zeit bestritten (20). Die Elektrophorese zeigt eine Verminderung der Albuminsynthese, dazu oft eine Gammaglobulinerhöhung infolge mesenchymaler Aktivität an, während ein Anstieg der Alpha₂-Globuline in der Regel für das Bestehen eines nekrotischen Prozesses spricht. Je nach Empfindlichkeit der Nachweismethode wurde Hepatitis-B-Antigen bei chronisch aggressiver Hepatitis in 0 bis 60% der Fälle gefunden (68).

1.3 Die posthepatitische Zirrhose

Der Begriff "Cirrhose" geht auf Laennec zurück. Die klassische Definition der Leberzirrhose "abnor-

me Rekonstruktion des Läppchenaufbaus" (Rössle 1930) beinhaltet knotenförmige Regeneration von zugrunde gegangenen Leberzellverbänden mit septenförmiger Wucherung von Bindegewebe (64). Zudem beherbergen diese Septen Anastomosen zwischen den Gefäßsystemen der Leber, nämlich den Ästen der afferenten Pfortader bzw. der Leberarterie sowie den Verzweigungen der efferenten Lebervenen. Oft findet man als Übergangsstadium zwischen chronischer Hepatitis und posthepatitischer Zirrhose das Krankheitsbild einer Präzirrhose beschrieben (54).

Besonders beachtet werden müssen bei der Leberzirrhose die Veränderungen des Plasmaeiweißspektrums:

Es existiert eine Tendenz zur Verminderung des Gesamteiweißes, besonders des Fibrinogens und Albumins. Beta- und Gammaglobuline können erhöht sein.

Charakteristisch sind Veränderungen an der Körperoberfläche: Spider naevi, Palmarerythem, Ödeme.

Rhagaden, Lackzunge, Akne vulgaris, Striae, Caput Medusae, Purpura, Kratzspuren, Uhrglasnägel, Weißnägel, Teleangiektasien, Xanthelasmen, Parotisschwellung.

Die Prognose ist ungünstig - zum einen durch die Ausbildung eines Pfortaderhochdruckes, zum anderen durch Resistenzverminderung gegen Infekte. Störungen der Transmineralisation und daraus resultierende

Myocardinsuffizienz spielen eine nicht unerhebliche Rolle (42).

70% aller Leberkarzinome besitzen als Grundlage eine Leberzirrhose. In 12% aller Leberzirrhosen werden Karzinome festgestellt (42).

Unter den Lebererkrankungen werden die relativen Häufigkeiten der Krankheitsbilder Zirrhose und chronische Hepatitis unterschiedlich angegeben:

- a) Weppler und Wildhirt beschreiben, bei ihren histopathologischen Leberbegutachtungen in 12% der Fälle eine chronische Hepatitis gefunden zu haben (96).
- b) Kuntz und Kühn berichten aus ihrem Krankengut von 1238 Patienten, bei denen zwischen 1965 und 1967 aufgrund verschiedener Fragestellungen gezielte oder blinde Leberpunktionen durchgeführt worden waren. 26,9% aller Histologien ergaben eine chronische Hepatopathie, während 12,3% einen normalen Leberbefund aufwiesen. Von den 209 chronischen Verlaufsformen waren 70,8% als chronisch aggressiv, 28,2% als zirrhotisch und nur 1% als chronisch persistierend einzuordnen (52,54).

1.4 Therapie der akuten Hepatitis

Aus dem zuletzt ausgeführten prognostisch zweifelhaften Ausgang einer akuten Leberentzündung ergeben

sich die hohen Forderungen an die Therapie schon im akuten Stadium. Sie soll nicht nur die rasch möglichste Ausheilung der Leberentzündung bewirken, sondern vor allem auch Spätschäden verhindern.

Da eine Bekämpfung der Virusinfektion noch nicht möglich ist, beschränkt sich die Therapie auf die Unterstützung der lebereigenen Regenerationsfähigkeit: Förderung der Leberdurchblutung und Stoffwechselentlastung der Leber.

Förderung der Leberdurchblutung:

Seit den Untersuchungen von Schwiegk, Wollheim u.a.

(15) ist bekannt, daß das Blutstromzeitvolumen der Leber beim liegenden Menschen größer ist als beim aufrecht stehenden. Somit ist das oberste Gesetz der Hepatitistherapie die strenge Bettruhe bis zur Normalisierung der Laborwerte. Obwohl diese Basis allgemein anerkannt wird, werden auch heute noch die Beobachtungen, die Chalmers (11) bei an akuter Hepatitis erkrankten amerikanischen Soldaten während des Koreakrieges gemacht hatte, diskutiert. Seine Behauptung ist: Wenn man Patienten schon beim Erreichen von Serumbilirubinwerten um 2 mg% aufstehen und leicht belasten läßt, tritt keine Heilungsverzögerung ein. Auf der Lebertagung in Leyden 1960 (6) wurden diese Folgerungen aus den verschiedensten Gründen mit Nachdruck zurückgewiesen. Unter anderem berichtete H. Kalk,

daß er zahlreiche Fälle gesehen habe, bei denen nach dem Aufstehen Rezidive auftraten, die häufig schwerer waren als die Ersterkrankung und bis zum Koma oder bis zu einem Chronischen Verlauf führten.

Stoffwechselentlastung:

Eine Stoffwechselentlastung der Leber kann prinzipiell auf zwei Wegen erreicht werden: Durch Einschränkung von Substanzen, die normalerweise von der Leber verstoffwechselt werden (Fett, Alkohol usw.) und durch Substitution von Substanzen, die normalerweise von der Leber synthetisiert werden. Beides soll der Einsparung von Energie dienen, die zur Zellregeneration benutzt werden könnte. Essentielle Phospholipide (Essentiale 303^R) sind integrierende Bestandteile aller Zellstrukturen und subzellulären Partikel (86,87). Die in der Leberzelle ablaufende Cholinphospholipidsynthese ist energieverbrauchend. Daher ist eine geschädigte Leberzelle oft nicht in der Lage, diese für die Zellfunktion wichtige Synthese ausreichend zu leisten. Mehrere Untersucher bestätigen eine Leberschutzwirkung der essentiellen Phospholipide und deren regenerationsfördernde Wirkung (43).

Cholin (Hepatofalk^R, Litrison^R) ist der Baustein der Phospholipide. Es kann vom Organismus ausreichend synthetisiert werden, solange genügend Energieträger zur Verfügung stehen. Entsprechend seiner lipotropen Wirkung findet es seit langem Anwendung in der

Therapie verschiedener Lebererkrankungen (97,98), auch wenn es die ursprünglich gesetzten Erwartungen nicht erfüllt hat (50,73).

Aus der Vorstellung heraus, den Leberzellen ausreichend Kohlenhydrate zur Glykogenbildung zur Verfügung zu stellen, wird der oralen oder parenteralen Zufuhr von Monosacchariden bei der Behandlung der akuten Hepatitis eine große Bedeutung beigemessen. Diese Therapieform beruht auf der Erkenntnis, daß glykoreiche Leberzellen gegen entzündliche Einwirkungen widerstandsfähiger sein sollen. Dabei wird Fruktose (Laevulose) der Glukose vorgezogen, da sie infolge ihrer Affinität zur Leberzelle schneller assimiliert wird, insulinunabhängig ist und eine stärkere eiweißsparende Wirkung als Glukose besitzt (48).

Die Glukokortikoide (Decortilen, Decortin) besitzen eine der Fruktose ähnliche Wirkung wegen ihres glukoneogenetischen Effekts und veranlassen dadurch wie Fruktoseinfusionen zur vermehrten Glykogen- aber auch Glukoronidbildung, was zu einer Verbesserung der Kopplung mit Glukoronsäure führt (4, 44).

Darüberhinaus verhindern Glukokortikoide überschießende mesenchymale Reaktionen, was sich bei der Hepatitis in einer weitgehenden Rückbildung der entzündlichen Veränderungen am Mesenchym und der v. Kupfferschen Sternzellen äußert. Außerdem wird den Glukokortikoiden eine zellabdichtende Wirkung zugesprochen.

Gegenüber diesen Vorteilen stehen die bekannten und nicht zu unterschätzenden Nebenwirkungen der Glukokortikoide: katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel, Elektrolytverschiebungen, Adipositas, Hypertonus, Ulkulentstehung, Thromboseneigung, Osteoporosebegünstigung, Manifestierung eines latenten Diabetes mellitus. Obendrein unterdrücken Glukokortikoide die Immunisierungsvorgänge, indem sie die Antikörperbildung hemmen, die als einzige Waffe gegen das Hepatitisvirus im Einsatz ist.

1.5 Therapievergleiche

Die Frage nach der besten Hepatitistherapie muß sich an folgenden Forderungen orientieren:

- a) Bewirkung einer möglichst raschen Ausheilung der Leberentzündung,
- b) Verhinderung von Spätschäden.

Mit welcher Therapie erreicht man die schnellste Heilung?

1. Zwischen 1956 und 1959 wurde unter der Leitung Kühns der Krankheitsverlauf von 404 Patienten (alter 15 bis 30 Jahre, Serumbilirubin 5,0 mg%) an zehn deutschen Kliniken untersucht. Als Therapieformen sind Litrison^R, Vitamin B₁₂, Prednison und andere Medikamente verwandt worden. Es ergab sich keine eindeutige Beeinflussung des Krank-

heitsverlaufes, die mit der eingeschlagenen Therapie in Zusammenhang zu bringen gewesen wäre.

Allerdings unter Prednison sank das Serumbilirubin eindeutig schneller ab, das subjektive Allgemeinbefinden besserte sich besonders schnell (50).

2. 1965 berichtet Kautzsch von 296 an Hepatitis erkrankten Patienten (keine Auswahl in Bezug auf Alter oder Schweregrad der Erkrankung), die nach vier verschiedenen Therapieformen behandelt worden waren:

- a) Laevulose,
- b) Laevulose und Vitamin B₁₂,
- c) Laevulose und Essentiale,
- d) Laevulose und Prednisolon.

In keiner der Behandlungsgruppen konnte eine beschleunigte Normalisierung des Serumbilirubins und der Serumtransaminasen beobachtet werden. Die überschießende Bindegewebsneubildung soll jedoch unter dem Einfluß von Essentiale seltener aufgetreten sein (43).

3. 1973 wurde von Albert und Rasch eine Untersuchung über die Krankheitsverläufe von 71 Patienten vorgelegt, die an Serumhepatitis erkrankt waren. Das Patientenkollektiv wurde in seiner Zusammensetzung aufs Strengste ausgesucht (vergl. Seite 16 ff).
- Keine der geprüften Therapieform hatte einen statistisch signifikanten Einfluß auf den Abfall des Serumbilirubinspiegels, der Serumtransaminasenkonzentration und Ausheilungsdauer der akuten Hepatitis (1).

Mit welcher Therapie erreicht man ein Minimum an Komplikationen im Anschluß an das akute Stadium der Hepatitis?

1. 1964 berichtet Siede, daß er mit Glukokortikoiden eine deutliche Verminderung der Spätkomplikationen von 21,7% auf 8,6% erreicht habe (82).
2. Dagegen wurde nach Untersuchungen von Thaler (1969) durch Glukokortikoide das Auftreten von Rezidiven begünstigt (91).
3. Wegner bat 1963 achtzig Patienten drei Jahre nach der Krankenhausentlassung zu einer Nachuntersuchung. 50 Patienten waren mit essentiellen Phospholipiden und 30 Patienten nach verschiedenen anderen Therapievorschlügen (Kontrollgruppe) während der akuten Leberentzündung behandelt worden. 47 Patienten nahmen die Gelegenheit zur klinischen Kontrolle wahr. In der Gruppe mit Phospholipidtherapie fand man 10%, in der Kontrollgruppe dagegen 24% Spätschäden. Es wurden keine Lebergewebsproben für die histologische Absicherung entnommen (95).

2. Nachuntersuchung

von 30 Patienten, die an akuter Virushepatitis erkrankt waren.

2.1 Aufgabenstellung

Die Aufgabe dieser Arbeit besteht in den Versuch, dasselbe Patientenkollektiv, dessen Verhalten auf eine schnellst mögliche Ausheilung bei akuter Serumhepatitis in Abhängigkeit zur eingeschlagenen Therapie von Albert und Rasch (1) untersucht worden war, auf den endgültigen Funktionsstand der Leber, wiederum im Vergleich zur angewandten Therapie, zu untersuchen. Fünf Therapien werden dazu im Vergleich auf ihre Wirkung untersucht:

A. Basistherapie, bestehend aus Bettruhe, Leberdiät, Vitamin C- und BVK-Gabe.

B. Basistherapie und Cholingaben

(Hepatofalk^R (3 mal 1 - 2 Drg/die) oder Litrison^R (1 - 3 Drg/die))

1Drg. Hepatofalk^R von der Firma Dr. Falk GmbH & Co (Freiburg) setzt sich zusammen :

50 mg Cholinorotat, 20 mg Cystein hydrochl., 2 mg Vitamin B₁, 10 mg Nicotinsäureamid, 0,0005 mg Vit B₁₂-Cyanokomplex, 0,3 mg Folsäure, 30 mg FeI^{III}-chlorurat., 10 mg Extr. Ammi visnaga, 20 mg Extr. Absinthii, 30 mg Extr. Boldo, 20 mg Extr. C heliconii, 30 mg Extr. Curcumae zenth., 20 mg Extr. Cynarae scol., 15 mg Extr. Taraxaci, 5 mg Frangula Konzentrat, 4 mg Rheuma Konzentrat.

1 Drg. Litrison^R der Firma Hoffmann La Roche AG

(Grenzach) enthält:

100 mg Cholinhydrogentartrat, 100 mg Methionin,
2 mg Vit B₁-chloridhydrochl., 2 mg Vit B₂, 6 mg
Nicotinsäureamid, 2 mg Vit B₆-hydrochl., 3 mg
Pantothenylalkohol, 0,1 mg Biotin, 0,4 mg Fol-
säure, 0,00067 mg Vit B₁₂-Cyanokomplex, 3 mg
Vit E-acetat.

C. Basistherapie und essentielle Phospholipide

(Essentiale 303, 3 x 1 - 2 Drg/die)

1 Drg. Essentiale 303^R der Firma Nattermann & Cie,
GmbH (Köln) enthält:

175 mg essentielle Phospholipide, 3 mg Vit B₁-
nitrat, 3 mg Vit B₂, 3 mg Vit B₆-hydrochl.,
0,0003 mg Vit B₁₂-Cyanokomplex, 30 mg Nicotin-
säureamid, 6 mg Vit E-acetat.

D. Basistherapie und Fructoseinfusion (Laevulose 5%

500 bis 1500 ml/die über 14 Tage).

E. Basistherapie und Glukokortikoide (Decortilen^R

oder Decortin^R, Initialdosis 40 mg/die, im Drei-
tagerhythmus jeweils um 5 mg reduziert, Erhaltungs-
dosis 5 mg/die).

Decortilen^R der Firma E. Merck AG (Darmstadt) ent-
hält:

16-Methylenprednisolon,

Decortin^R derselben Firma enthält:

Prednisolon.

2.2 Die Patienten

Aus einem Kollektiv von 558 Patienten (283 Männer,
275 Frauen), die im Zeitraum von 1962 bis einschließlich

1971 auf der Infektionsabteilung des Universitätsklinikums Westend (Berlin) stationär behandelt wurden, wurde eine strenge Auswahl getroffen (1), wobei der Gedanke war, daß ein statistischer Test an einer homogenen, wenn auch kleinen Gruppe aussagekräftiger ist, als eine Untersuchung an einem großen Kollektiv unterschiedlicher Zusammensetzung.

Tab.1

Alter	♂	♀
<30	130	98
31 - 50	69	101
> 51	84	76

Folgende Voraussetzungen sollten im einzelnen erfüllt werden:

- a) Kein Patient darf in der Anamnese eine schon vor der akuten Hepatitis bekannte Lebererkrankung (Cholezystitis, Cholelithiasis, Fettleber u.ä.) oder eine komplizierende Begleiterkrankung (Diabeto- oder Kardiopathien) aufweisen.
- b) Alle Patienten müssen einen für die akute Hepatitis typischen Krankheitsverlauf mit einem Prodromalstadium von höchstens 14 Tagen und einer charakteristischen klinischen Symptomatologie durchgemacht haben (Anikterische oder cholestatische Verlaufsformen wurden nicht berücksichtigt).

Die Anforderungen unter a) und b) erfüllen 396 Patienten (= 71%).

c) Nur Patienten mit anamnestisch erwiesener Serumhepatitis finden Eingang in die Untersuchung.

Diese Voraussetzung beschränkt das Krankengut auf 130 Fälle (23%).

d) Besonders schwere und leichte Formen der akuten Hepatitis werden eliminiert. Die Grenze des Schweregrades wird an Hand der Serumtransaminasen ($350 < \text{SGPT} < 1056 \text{ I.E./l}$) und des Gesamtbilirubins im Serum ($6,67 < \text{Bilg} < 17,5 \text{ mg\%}$) festgelegt.

So verbleibt eine Gruppe von 72 an Serumhepatitis Erkrankten (12,9%), die sich aus 34 männlichen und 38 weiblichen Patienten zusammensetzt und von bestimmter Altersverteilung ist:

Tab.2

Alter	♂	♀
<30	18	16
31 - 50	9	9
> 51	7	13

Von diesen 72 Patienten gehören 24 (10 Männer, 14 Frauen) der Therapiegruppe A an, 9 (5 Männer, 4 Frauen) der Therapiegruppe B, 10 (5 Männer, 5 Frauen) der Therapiegruppe C, 7 (3 Männer, 4 Frauen) der Therapiegruppe D und 22 (11 Männer, 11 Frauen) der Therapiegruppe E an.

Die Patienten erhielten Deckzahlen von 1 bis 72, die nach dem Tag der Krankenhausaufnahme geordnet sind.

Um einen Überblick über die Spätschäden zu erhalten, wurden alle Patienten zu einer Nachuntersuchung bestellt. 30 ehemalige Patienten nahmen den Termin wahr; 7 waren verstorben (drei an Krebs, eine Patientin infolge eines Herzinfarktes, ein Patient an der Folge der akuten Leberentzündung, bei zwei Patienten war die Todesursache nicht zu erfahren); 16 Patienten waren in Berlin nicht mehr polizeilich gemeldet; 19 erschienen trotz zweimaliger Aufforderung nicht. Die 30 zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten (15 Männer, 15 Frauen) gehören folgenden Altersgruppen an:

Tab. 3

Alter	♂	♀
<30	5	1
31 - 50	8	11
> 51	2	3

und folgenden Therapiegruppen:

Tab. 4

Therapiegruppe	♂	♀
A	6	6
B	2	2
C	2	3
D	1	2
E	4	2

Das Durchschnittsalter beträgt 40 1/3 Jahre. Der Termin der Entlassung aus dem Krankenhaus lag im Mittel 6 Jahre und 2 Monate zurück, wobei zu bemerken ist, daß alle sechs Patienten der Therapiegruppe E (Basistherapie und Glukokortikoido) vor dem Jahr 1966 stationär behandelt wurden.

Nach der Entlassung haben die 30 Patienten nach eigenen Angaben durchschnittlich ein Jahr und 10 Monate Diät gehalten, wobei die Streuung sehr breit ist, da sowohl zwei Patienten sich überhaupt nicht, als auch vier Patienten bis zum Tage der Nachuntersuchung sich (über 10, 9, 7 und 6 Jahre) angeblich streng an die Diätvorschriften gehalten haben.

2.3 Methodik

Am Nachuntersuchungstermin wurden drei Schwerpunkte gebildet:

- a) eine Folgeanamnese seit der Krankenhausentlassung mit besonderer Berücksichtigung von Leberbeschwerden (Schmerzen im Oberbauch, Gelbsucht, Urin- oder Stuhlverfärbungen, Inappetenz, allgemeine Schwäche, grippeartige Gelenkschmerzen, Erbrechen, Juckreiz) und Lebernoxen (Alkoholabusus, leberschädigende Medikamente, Diabetes mellitus),
- b) eine körperliche Untersuchung auf Leber- und Milzvergrößerung bzw. -verhärtung und "Leberzeichen" (Spider naevi, Palmarerythem, Beinödeme usw), (bei Männern Gynäkomastie und Fehlen der männlichen Sekundärbehaarung),
- c) eine chemische Untersuchung des Blutserums: Neben dem Bromthaleintest (beschrieben von Rosenthal und White) (88, 101) wurden nach optischen Testverfahren

die Transaminasen SGPT (Methode nach Henley) (70) und SGOT (Methode nach Karmen) (70) sowie die alkalische Phosphatase (nach dem Prinzip von Bessey et al.) (70) und das Serumbilirubin (nach Jendrasik und Grof) (70) bestimmt.

Für die Elektrophorese wurde ein Dünnschichtverfahren (Acetatfolie) nach J. Krohn benutzt.

Die Prothrombinzeit wurde nach der üblichen Quick-Methode ermittelt.

Die quantitative Bestimmung der Serumimmunglobuline erfolgte mit Hilfe einer von Mancini und Mitarbeitern (23) eingeführten einfachen radialen Immundiffusion.

Patienten mit auffällig pathologischen Laborwerten wurden aufgefordert, sich zur Klärung dieser Befunde einer Leberblindpunktion zu unterziehen (Methode nach Menghini, präzisiert von Lindner) (57).

Zur Sicherung der Ergebnisse erfolgte eine Prüfung durch den U-Test nach Mann und Whitney. Bivariable Zusammenhänge wurden durch Korrelationsteste begutachtet (93).

2.4 Subjektive Beschwerden

Kardinalsymptom jeder entzündlichen Lebererkrankung ist der dumpfe Schmerz unter dem Rippenbogen infolge Überdehnung der Leberkapsel. Diese Schmerzen, wenn sie

über mehrere Monate teilweise über Jahre nach abgelaufener Hepatitis fortbestehen, stehen jedoch nicht unbedingt im Zusammenhang mit einem latenten Krankheitsverlauf. Genauso kann die Ursache Dyskinesien der Gallenwege, Magen- bzw. Pankreasenzymchwäche oder perihepatische Adhäsionen oder vegetative Dysregulation sein. In all diesen Fällen ließe sich histologisch eine chronische Hepatitis ausschließen.

Die Beschwerden über die Patienten mit chronischer Hepatitis im allgemeinen klagen, sind ausgesprochen uncharakteristisch:

Schmid (78) stellte bei bioptisch gesicherten chronisch aggressiven Leberentzündungen folgende Symptome fest: Müdigkeit (77%), unbestimmte Bauchschmerzen (65%), Anorexie (40%), Fettintoleranz (33%), Gelenkschmerzen (24%), Erbrechen (20%). Von geringerer Häufigkeit, aber ebenfalls großer Bedeutung, für die Diagnose sind dunkler Urin, heller Stuhl, Pruritus u. ä..

Von den 30 Patienten, die zur Nachuntersuchung kamen, gaben 11 subjektive Beschwerden an:

Tab. 5

Pat	Alter	Subjektive Beschwerden		*
16	♀ 49	Gelenkschmerzen, Erbrechen	D	101
18	♀ 30	Unbest. Bauchschmerzen, Anorexie	E	100
19	♀ 34	Fettintoleranz	A	101
20	♀ 32	Unbest. Bauchschmerzen, Fettintoleranz	E	101
22	♂ 38	Unbest. Bauchschmerzen, Erbrechen	C	97
27	♂ 31	Unbest. Bauchschmerzen, Anorexie	B	88
46	♂ 34	Unbest. Bauchschmerzen, Erbrechen	C	66
51	♀ 38	Unbest. Bauchschmerzen, Anorexie	C	66
55	♂ 40	Müdigkeit, Erbrechen	B	51
65	♀ 21	Unbest. Bauchschmerzen	A	32
70	♀ 31	Müdigkeit	A	25

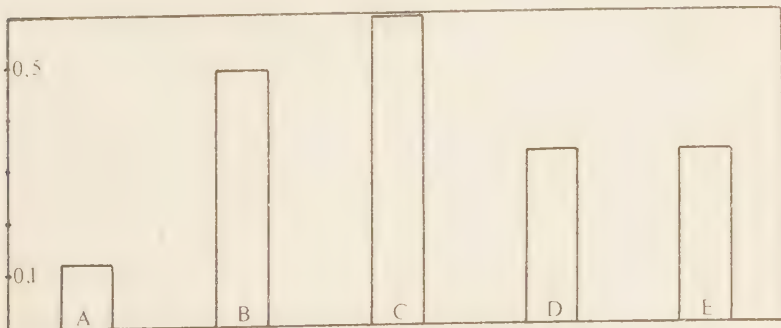
* Zeit seit Krankenhausentlassung in Wochen

Das bedeutet, daß etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten über körperliches Mißbefinden klagte. Diese hohe Zahl ist nur erklärlich, wenn man bedenkt, daß sich zur Nachuntersuchung wahrscheinlich zu einem großen Teil diejenigen bereit gefunden haben, die irgendwelche langdauernden Beschwerden seit der akuten Hepatitiserkrankung zurückbehalten haben.

Sieben Frauen stehen vier Männern gegenüber, wobei das Durchschnittsalter mit $34 \frac{1}{2}$ Jahren niedriger liegt, als das des Gesamtkollektivs. Die Zeit, seit der die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen worden sind (6 Jahre und 3 Monate), entspricht dem Durchschnitt. Von den elf, die über Mißbefinden klagten, nannten fast alle an erster Stelle unklare Schmerzen im Oberbauch, meistens genau unter dem rechten Rippenbogen lokalisiert (sieben). Dann folgte nach Häufigkeit Erbrechen (vier), Inappetenz (drei), Fettintoleranz (zwei), Müdigkeit (zwei) und Gelenkschmerzen (ein).

Bezüglich der Therapieform, nach denen die Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes behandelt wurden, ergibt sich keine gleichmäßige Verteilung:

Abb. 1



In der Therapiegruppe A (Basistherapie) gaben drei von zwölf, in der Therapiegruppe B (Basistherapie und Hepatofalk[®] oder Litrison[®]) zwei von vier, in der Therapiegruppe C (Basistherapie und Essentiale[®]) drei von fünf, in der Therapiegruppe D (Basistherapie und Laevulose) eine Patientin von dreien und in der Therapiegruppe E (Basistherapie und Glukokortikoide) zwei von sechs Patienten Beschwerden an, die auf eine Lebererkrankung hinweisen könnten.

2.5 Objektive Befunde

Im Vordergrund der Patientenbegutachtung zur Abklärung eines chronischen Hepatitisverlaufes steht der Tastbefund von Leber und Milz, die bei entzündlichen Prozessen deutlich vergrößert sind und eine erhöhte Konsistenz aufweisen.

Bei chronisch aggressiver Hepatitis fand Schmid (78) als häufigsten Befund ebenfalls die vergrößerte Leber (76%) und die vergrößerte Milz (40%). Von etwas geringerer Bedeutung seien Gewichtsverlust (33%), Ikterus (28%), Fieber (24%) sowie Anämie, Spider naevi, Aszites und Palmarerythem.

Von den 30 Patienten, die zur Nachuntersuchung kamen, konnte bei sieben ein objektiver Befund erhoben werden:

Tab. 6

Pat			Objektive Befunde		
16	♀	49	Palmarerythem	D	101
20	♀	32	Ikterus i. d. ersten beiden Schwangerschaftsmonaten (1966, 1968)	E	101
23	♂	28	Leber 1 cm u. d. Rippenbogen tastbar, Konsistenz erhöht	C	93
40	♀	67	Spider naevi u. d. linken Schulterblatt, Xanthelasmen an beiden Augenlidern	C	67
43	♂	69	Rhagaden am linken Mundwinkel, weibl. Behaarungstyp, weiße Flecken am li. Ellenbogen	A	63
46	♂	34	Leber u. d. Rippenbogen tastbar	C	66
65	♀	31	Leber 2 cm u. d. Rippenbogen tastbar, Konsistenz erhöht	A	32

Die Angaben der Patienten über die teilweise recht deutlichen Befunde sind sehr unterschiedlich.

- a) Die Patientin (Nr. 16) erklärt, das Palmarerythem schon von Jugend an zu haben.
- b) Der Spider naevi über dem linken Schulterblatt wurde von der Patientin (Nr. 40) bis zum Tage der Nachuntersuchung noch nicht wahrgenommen.
- c) Die Xanthelasmen an den Augen hat die Patientin (Nr. 40) schon seit dem 30. Lebensjahr.
- d) Patient (Nr. 43) gibt an, seit drei Jahren intermittierend an Rhagaden in den Mundwinkeln zu leiden.
- e) Auch die Weißfleckung am linken Ellbogen hat der Patient (Nr. 43) erst in letzter Zeit bemerkt.

Somit ergibt sich das Bild der vergrößerten Leber bei drei von sieben Patienten. Bei einer Patientin trat

anamnestisch vor Jahren ein Ikterus auf. Ebenfalls nur eine Patientin zeigte Spider naevi. Alle anderen Befunde sind nicht ausgesprochen pathognomisch für eine Hepatopathie. Das Alter dieser sieben Patienten liegt im Durchschnitt bei 44 Jahren. Sie sind seit sechs Jahren und 3 Monaten aus der Krankenhausbehandlung wegen Hepatitis entlassen.

2.6 Bromthaleintest

Neben dem objektiven Befund ist ein wichtiges Hilfsmittel der Leberdiagnostik der laborchemische Nachweis mangelnder Leberfunktion (erhöhtes Bilirubin, pathologische Bromthaleinclearance oder erniedrigte Eiweißsynthese) bzw. der Nachweis von Leberzellmembranschäden (vermehrt im Serum vorkommende intrazelluläre Transaminasen). Der spezifischste von diesen Nachweisen ist die Bromthaleinbelastung. Bromthalein wird nach i.v.-Injektion fast ausschließlich durch die Leber aus dem Blut entfernt und mit der Galle ausgeschieden (88). Durch die Bromthaleinbelastung wird die Exkretionsleistung geprüft, die als empfindlicher Maßstab für die Beurteilung der Leberfunktion gilt und damit auf Leberparenchymschäden besonders reagiert (89). Der Lebergesunde hat nach 60 Minuten die gesamte injizierte Bromthaleinmenge (0,1 ml/kg KG) ausgeschieden. Beim Leberkranken - unerheblich von welcher Art die Krankheit ist - findet man nach 60 Minuten

eine nicht ausgeschiedene Menge Bromthalein im Blut, wobei durch die im Analysengang liegenden Fehlermöglichkeiten eine Serumkonzentration von etwa 0,1 mg Bromthalein/100 ml vorgetäuscht werden kann. Werte über 0,2 mg/100 ml sind mit Sicherheit als pathologisch anzusehen. Als grober Anhalt für eine quantitative Beurteilung findet man oft folgende Intervalle:

0,2 - 0,4 mg Br./100 ml deutet auf einen mäßigen Leberschaden hin, 0,4 - 0,9 mg/100 ml auf einen mittelschweren und alle Werte über 1,0 mg/100 ml auf einen schweren Leberschaden hin.

Bei allen 30 Patienten, die zur Nachuntersuchung kamen, wurde der Bromthaleintest angewandt. (Tab. 7)

Tab. 7

Pat.		Alt.	Größe (cm)	Gew (kg)	Serum-Bromthalein-Konzentration n. 60 min.		
6	♂	84	176	77	0,23	E	121
8	♀	73	159	60	0,27	A	121
11	♂	31	182	75	0,12	E	115
13	♂	26	160	52	0,14	E	117
16	♀	49	164	77	0,18	D	101
18	♀	32	164	70	0,13	E	100
19	♀	34	162	54	0,24	A	101
20	♀	32	175	69	0,16	E	101
23	♂	28	173	69	0,24	C	93
25	♂	27	179	68	0,11	A	96
26	♀	35	168	68	0,08	D	94
27	♂	31	164	61	0,1	B	88
28	♀	42	169	78	0,13	A	84
30	♂	40	175	71	0,21	A	74
34	♂	42	172	72	0,22	E	79
35	♀	26	171	63	0,29	B	80
38	♀	54	159	62	0,33	A	69
40	♀	67	164	75	0,27	C	67
43	♂	69	165	71	0,27	A	63
46	♀	34	183	75	0,52	C	66
51	♂	38	166	57	0,65	C	66
52	♀	29	178	70	0,13	B	56
55	♂	40	189	79	0,38	B	51
56	♀	43	173	69	0,1	C	49
60	♂	40	165	56	0,03	A	39
61	♂	28	173	68	0,08	A	39
65	♀	31	170	64	0,44	A	32
68	♂	36	174	81	0,22	D	26
69	♂	38	165	73	0,09	A	16
70	♀	31	162	58	0,05	A	25

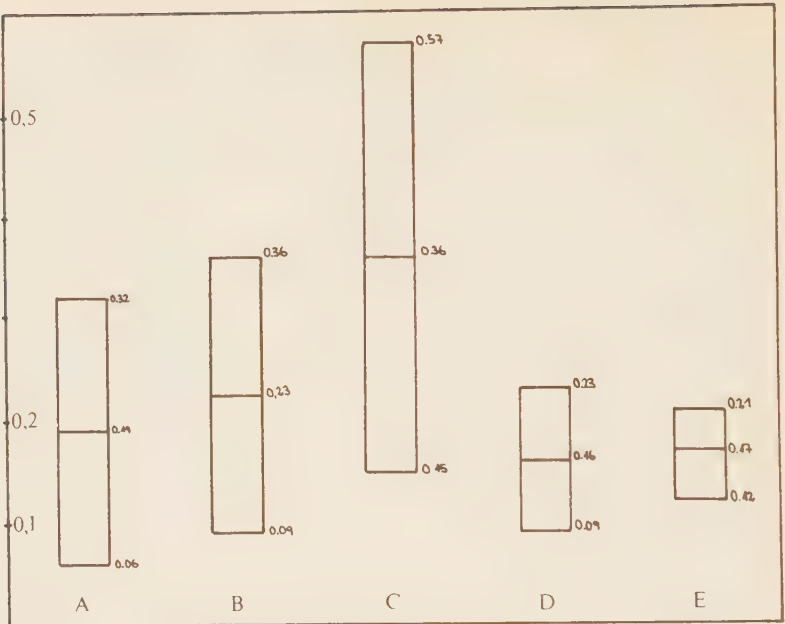
Im Mittel bewegen sich alle Werte um $0,214 \text{ mg}\% \pm 0,13$, was bedeutet, daß eine starke Tendenz in den pathologischen Bereich besteht. Das kommt auch zum Ausdruck in der Zahl der Patienten mit pathologischen Bromthaleinbelastungswerten:

Fünfzehn der Nachuntersuchten (8 Männer und 7 Frauen) haben nach 60 Minuten noch einen Bromthaleinserumspiegel von über $0,2 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, drei sogar einen von über $0,4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. Das Durchschnittsalter der 15 Patienten mit pathologischem Bromthaleintest liegt bei $46 \frac{1}{2}$ Jahren und ist damit gegenüber dem Gesamtkollektiv erhöht. Die Patienten sind im Durchschnitt seit 6 Jahren und 2 Monaten aus der stationären Behandlung entlassen. Dagegen sind die drei Patienten mit Werten über $0,4 \text{ mg Br.}/100 \text{ ml}$ nur 34 Jahre alt und erst seit 4 Jahren und $6 \frac{1}{2}$ Monaten aus dem Krankenhaus entlassen.

Die Mittelwerte von den Patienten, die keine erhöhten Bromthaleinwerte nach 60 Minuten aufwiesen, sind:
Alter: $34,3$ Jahre, seit 6 Jahren und $2 \frac{1}{2}$ Monaten aus dem Krankenhaus entlassen.

Verglichen mit den Therapieformen, nach denen die Patienten wegen ihrer akuten Hepatitis behandelt worden waren, ergibt sich eine auffällige Verteilung:

Abb. 2



Von den neun Patienten, die entweder mit Litrison bzw. Hepatofalk oder mit Essentiale behandelt worden waren (Therapiegruppe B und C), weisen sechs z. T. stark erhöhte Bromthaleinwerte nach 60 Minuten auf. Therapiegruppe B zeigt nach Bromthaleinbelastung im Mittel einen Serumspegel von $0,23 \text{ mg\%} \pm 0,13$ und Therapiegruppe C sogar einen Serumspegel von $0,36 \text{ mg\%} \pm 0,21$. Diese Gruppe stellt mit $0,52$ und $0,65 \text{ mg\%}$ die beiden Patienten mit den höchsten Belastungswerten.

Von den neun Patienten, die entweder mit Laevulose oder Glukokortikoiden behandelt worden waren (Therapiegruppe D und E) zeigen nur drei leicht erhöhte Werte

nach 60 Minuten. In der Therapiegruppe D war nach Bromthaleinbelastung ein durchschnittlicher Serumspiegel von $0,16 \text{ mg\%} \pm 0,07$, in der Therapiegruppe E von $0,17 \text{ mg\%} \pm 0,05$ zu finden.

Patienten, die nur mit einer Basistherapie behandelt worden waren (Therapiegruppe A), hatten nach 60 Minuten einen Bromthaleinserumspiegel von $0,19 \text{ mg\%} \pm 0,13$.

2.7 Eiweißfraktionen

Die Eiweißfaktoren im Blutplasma, die mit Hilfe der Elektrophorese aufgetrennt werden können, werden in verschiedenen Teilen des Körpers gebildet: Albumine und das Fibrinogen in der Leber, wobei das Albumin einer der entscheidenden Parameter für den Gesamteiweißgehalt des Plasmas ist und Fibrinogen für den normalen Ablauf der Blutgerinnung. Die Alpha- und Betaglobuline werden vorrangig im Retikuloendothelialen System - das sind in der Leber die Sinusendothelien und die v. Kupffer'schen Sternzellen - gebildet. Die Gammaglobuline sind hauptsächlich ein Produkt des Lymphoretikulären Systems, das in der Leber keine morphologischen Äquivalente besitzt.

Die statistischen Normwerte der Eiweißfraktionen bei der Acetatfolienelektrophorese sind für die Albumine 50 - 64%, Alpha₁-Globuline 2 - 5%, Alpha₂-Globuline 3 - 12%, Beta-Globuline 11 - 16%, Gamma-Globuline 12 - 17%.

Ein Absinken des gesamten Eiweißplasmagehaltes beobachtet man oft als Folge eines Absinkens der Albumine, was auf eine Störung der Synthese in den Leberzellen hindeutet. Ein Anstieg der Alpha- oder Betaglobuline - vor allem der Alpha₂-Globuline - spricht für einen entzündlichen Prozeß, von dem die Sinusendothelien mitbetroffen sind. Das leberunspezifischste Zeichen ist ein Anstieg der Gamma-Globuline, die bei fast allen akuten und chronischen Entzündungen als Träger der Antikörper erhöht sind.

Allen 30 Patienten, die zur Nachuntersuchung kamen, wurde Blut zur Bestimmung der Eiweißfraktionen entnommen. (Tab. 8)

Tab. 8

Pat.			G. E.	Alb.	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.		Gew.	
6	♂	84	6,9	53	4	8	14	21	E	77	121
8	♀	73	7,4	49	4	13	15	19	A	60	121
11	♂	31	7,4	49	4	10	17	20	E	75	115
13	♂	26	7,4	53	4	15	13	15	E	52	117
16	♀	49	7,5	55	3	10	16	16	D	77	101
18	♀	32	7,1	69	4	9	12	6	E	70	100
19	♀	34	7,1	58	4	11	12	15	A	54	101
20	♀	32	7,4	52	5	12	14	17	E	69	101
23	♂	28	6,9	48	5	10	13	24	C	69	93
25	♂	27	6,6	53	4	11	16	16	A	68	96
26	♀	35	6,9	53	3	11	13	20	D	68	94
27	♂	31	6,1	59	4	10	13	14	B	61	88
28	♀	42	6,8	54	3	12	15	16	A	78	84
30	♂	40	7,0	54	4	10	14	20	A	71	74
34	♂	42	6,6	60	3	12	11	14	E	72	79
35	♀	26	6,7	53	5	12	14	16	B	63	80
38	♀	54	6,9	55	4	11	12	18	A	62	69
40	♀	67	7,9	46	4	12	13	25	C	75	67
43	♂	69	7,1	45	3	12	15	25	A	71	63
46	♀	34	6,9	57	4	9	14	16	C	75	66
51	♂	38	6,3	53	4	10	14	19	C	57	66
52	♀	29	6,8	54	5	12	13	16	B	70	56
55	♂	40	6,9	52	4	8	12	24	B	79	51
56	♀	43	6,2	51	4	10	15	20	C	69	49
60	♂	40	6,2	65	3	8	9	15	A	56	39
61	♂	28	6,8	55	3	8	14	20	A	68	39
65	♀	31	7,4	50	3	8	13	26	A	64	32
68	♂	36	7,3	58	3	8	12	19	D	81	26
69	♂	38	7,4	55	3	8	13	21	A	73	16
70	♀	31	6,8	44	5	11	15	25	A	58	25

Von besonderem Interesse für die Leberfunktion ist die Albuminfraktion, die im Mittel bei allen 30 Patienten $54\% \pm 5$ der Gesamtproteinmenge ausmacht. Zwei Patienten hatten eine gegenüber der Norm erhöhte Albuminfraktion, sechs eine erniedrigte. Das Durchschnittsalter dieser letzten sechs genannten Patienten beträgt 50 Jahre, was in einem Großteil der Fälle eine altersphysiologische Abnahme der Albuminfraktion annehmen läßt. Sie sind seit 6 Jahren und 8 1/2 Monaten aus dem Krankenhaus entlassen.

Die Alpha₂-Globuline bewegen sich genau im physiologischen Rahmen (Mittelwert $10\% \pm 2$) und nur zwei Patienten haben eine erhöhte Alpha₂-Globulinfraktion. Die Gamma-Globuline bewegen sich im Durchschnitt bei $19\% \pm 4$. Sechs Patienten haben eine erhöhte Gamma-Globulinfraktion. Ihr Durchschnittsalter liegt bei 44 Jahren, sie sind seit 4 Jahren und 7 Monaten aus dem Krankenhaus entlassen.

Die Verteilung in Bezug auf die Therapiegruppen, in die sich die Patienten nach ihrem Behandlungsschema einordnen lassen, bestätigt teilweise das Bild, das schon die Auswertung des Bromthaleintests vermittelt hat (Abb. 3 - 6):

Abb. 3: Gesamteiweiß

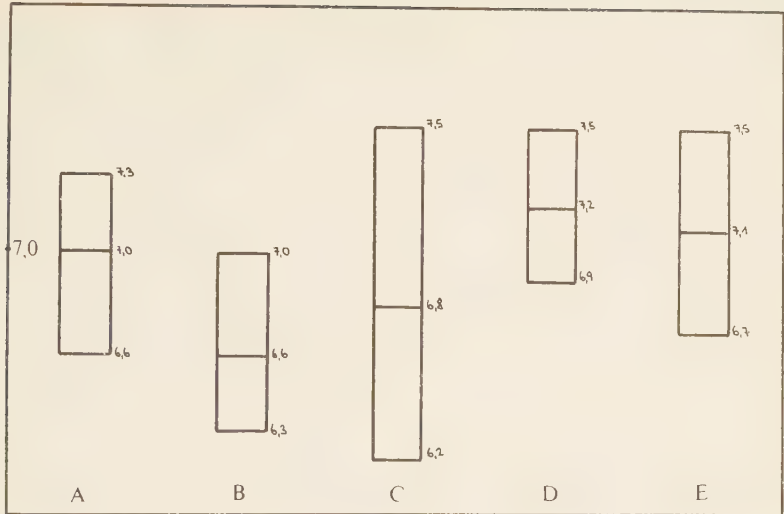


Abb. 4: Albumine

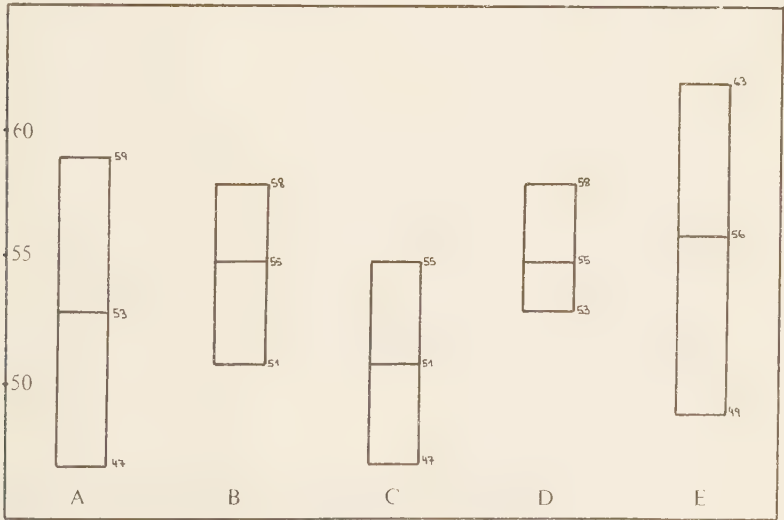


Abb 5 Alpha₂-Globuline

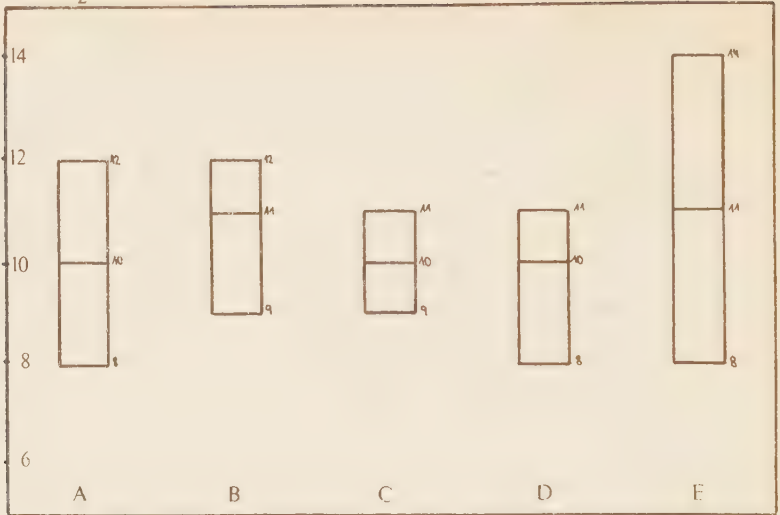
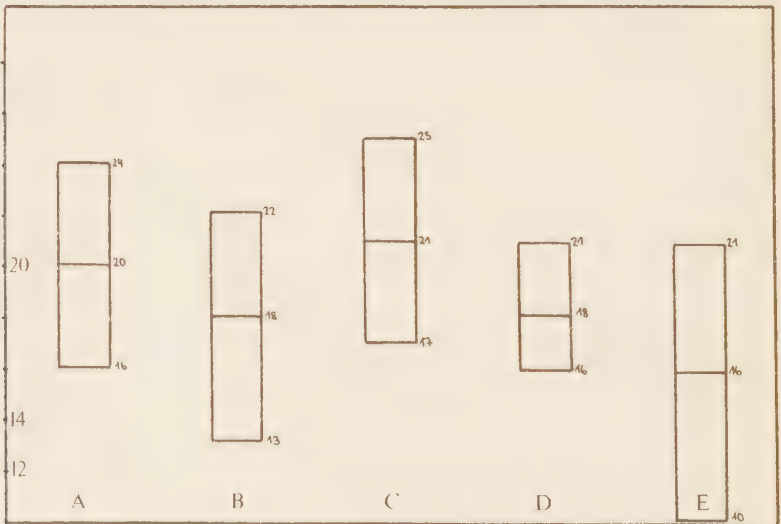


Abb 6 Gammaglobuline



Die Albuminfraktion in den Therapiegruppen A, B, D und E liegen mit ihren Mittelwerten ziemlich genau in der Nähe eines gesunden Vergleichskollektivs. Therapiegruppe A (Basistherapie) ist mit $53\% \pm 6$ Albumin am Plasmaeiweiß beteiligt, Therapiegruppe B (Basistherapie und Litrison^R bzw. Hepatofalk^R) mit $55\% \pm 3$, Therapiegruppe D (Basistherapie und Laevulose) mit $55\% \pm 3$, Therapiegruppe E (Basistherapie und Glukokortikoide) mit $56\% \pm 7$. Dagegen liegt der durchschnittliche Albuminwert der Therapiegruppe C (Basistherapie und Essentiale^R) an der unteren Grenze der Norm: $51\% \pm 4$.

Die Alpha₂-Globuline zeigen nur geringgradige Differenzen in den einzelnen Therapiegruppen: Therapiegruppe A = $10\% \pm 2$, Therapiegruppe B = $11\% \pm 2$, Therapiegruppe C = $10\% \pm 1$, Therapiegruppe D = $10\% \pm 2$ und Therapiegruppe E = $11\% \pm 3$.

Bei einem oberen normalen Grenzwert von 22% Gamma-Globulin im Plasmaeiweiß lassen sich nur die Therapiegruppen B, D und E einordnen: Therapiegruppe B bewegt sich im Durchschnitt zwischen den Werten 14 und 22%, Therapiegruppe D zwischen 15 und 21% und die Therapiegruppe E zwischen 11 und 21%. Dagegen zeigen die Therapiegruppen A und C eine leichte Erhöhung: A = $20\% \pm 4$, C = $21\% \pm 4$.

2.8 Immunglobulinerggebnisse

Der spezifischste Eiweißparameter für die Art eines latenten Leberschadens ist die quantitative Auftrennung der Immunglobuline, die bei der Acetatelektrophorese in der Beta- und Gamma-Globulinfraktion mitwandern. Man unterscheidet hauptsächlich Immunglobuline der Gruppen G, A und M. Die Normalwerte, die angegeben werden, liegen für IgG zwischen 750 und 1750 (Mittelwert = 1400), für IgA zwischen 80 und 450 (Mittelwert = 200), für IgM zwischen 60 und 250 (Mittelwert = 150), für Σ Ig bei 1750 (23).

Abweichungen von diesen Werten sind nicht charakteristisch für Lebererkrankungen. Sollte aber eine Leberkrankheit mit einiger Wahrscheinlichkeit zu Grunde liegen, so geben die Immunglobuline hochsignifikante Hinweise auf die Art des jeweiligen Leberschadens.

Nach den Ergebnissen von Sailer (61,71) findet man

a) bei chronisch persistierender Hepatitis, daß die IgG ungefähr um 65%, die IgA um 50% und IgM sogar um 110% erhöht sind. Die Summe aller Immunglobuline liegt bei 2700.

b) Bei der chronisch aggressiven Hepatitis sind die IgG um 85%, die IgA um 140% und die IgM um 180% erhöht. Die Summe aller Immunglobuline liegt bei 3200.

- c) Bei der Leberzirrhose sind die IgG durchschnittlich um 140%, die IgA um 230% und IgM um 200% erhöht. Die Summe aller Immunglobuline liegt bei 4300.
- d) Eine alleinige Erhöhung der IgA bei nur geringer Mitbeteiligung der anderen Immunglobuline deutet auf eine entzündliche Fettleber hin, die man häufig bei Alkoholabusus trifft.
- e) Fettleber ohne mesenchymale Entzündung zeigt eine nicht signifikante geringgradige Erhöhung aller Ig.
- Bei allen 30 Patienten, die zur Nachuntersuchung kamen, wurde die quantitative Aufteilung der Immunglobuline bestimmt (Tab. 9).

Tab. 9

Pat.			γ -Glob.	IgG	IgA	IgM	Σ Ig		Gew	
6	♂	84	21	710	124	70	904	E	77	121
8	♀	73	19	1720	210	242	2172	A	60	121
11	♂	31	20	1820	462	100	2382	E	75	115
13	♂	26	15	1360	188	180	1728	E	52	117
16	♀	49	16	1460	430	116	2006	D	77	101
18	♀	32	6	1420	342	90	1852	E	70	100
19	♀	34	15	1370	96	168	1634	A	54	101
20	♀	32	17	1620	438	60	2118	E	69	101
23	♂	28	24	1640	190	392	2222	C	69	93
25	♂	27	16	890	216	120	1226	A	68	96
26	♀	35	20	1320	170	164	1654	D	68	94
27	♂	31	14	1580	110	230	1920	B	61	88
28	♀	42	16	1380	506	110	1996	A	78	84
30	♂	40	20	1470	262	182	1914	A	71	74
34	♂	42	14	1380	320	96	1796	E	72	79
35	♀	26	16	1620	180	218	2018	B	63	80
38	♀	54	18	620	206	130	956	A	62	69
40	♀	67	25	1620	264	88	2072	C	75	67
43	♂	69	25	1820	320	134	2274	A	71	63
46	♀	34	16	1720	486	270	2476	C	75	66
51	♂	38	19	1380	160	124	1664	C	57	66
52	♀	29	16	1670	186	228	2084	B	70	56
55	♂	40	24	1740	120	250	2110	B	79	51
56	♀	43	20	1320	160	130	1610	C	69	49
60	♂	40	15	1160	290	58	1508	A	56	39
61	♂	28	20	1920	206	172	2298	A	68	39
65	♀	31	26	1960	510	488	2958	A	64	32
68	♂	36	19	1420	104	180	1704	D	81	26
69	♂	38	21	1570	234	180	1984	A	73	16
70	♀	31	25	1660	166	258	2084	A	58	25

Eine Erhöhung der Summe der drei Immunglobuline um 50% entspricht etwa $\Sigma \text{Ig} = 2600$, eine Erhöhung um 100% $\Sigma \text{Ig} = 3500$. Nur eine einzige Patientin überschreitet mit 2958 den 50%-Wert. Im Durchschnitt wird eine Summe von 1910 ± 430 erreicht.

Die obere Normgrenze der IgG (1750, das ist eine Erhöhung des Mittelwertes um 25%) wird von vier Patienten überschritten (im Mittel 40 Jahre alt und seit 5 Jahren und 2 Monaten aus dem Krankenhaus entlassen). Der IgG-Durchschnittswert aller Patienten beträgt 1480 ± 310 .

Die obere Normgrenze der IgA (450; was einer Erhöhung des Mittelwertes um 125% entspricht) wird ebenfalls von vier Patienten überschritten (34 Jahre alt, seit 6 Jahren und 2 Monaten aus dem Krankenhaus entlassen). Der IgA-Durchschnittswert beträgt 258 ± 122 .

Die obere Normgrenze der IgM (250, das entspricht einer Mittelwerterhöhung um 66%) überschreiten fünf Patienten (33 Jahre alt, seit 4 Jahren und 5 Monaten aus dem Krankenhaus entlassen). Der IgM-Durchschnittswert aller Patienten beträgt 174 ± 80 .

Das Verhalten der Immunglobuline zu den Therapiegruppen, in die die Patienten aufgrund ihrer Hepatitisbehandlung **eingeordnet** werden können, veranschaulichen die Graphiken 7 bis 10.

Abb 7 ΣIg

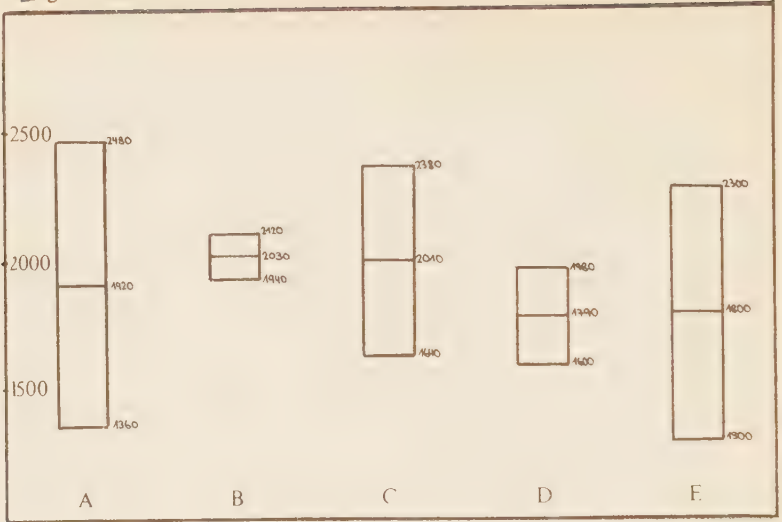


Abb 8 IgG

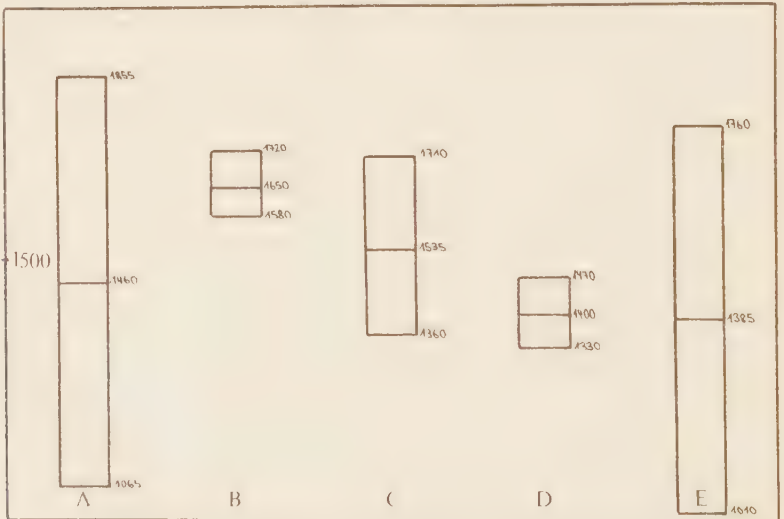


Abb 9 IgA

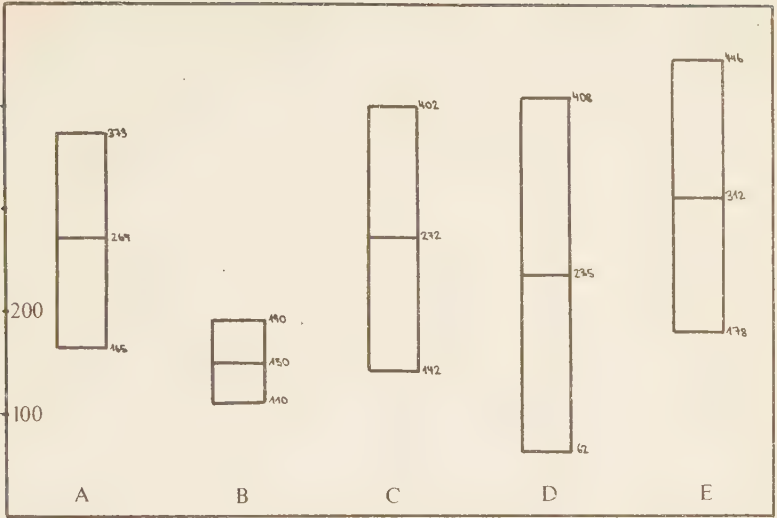
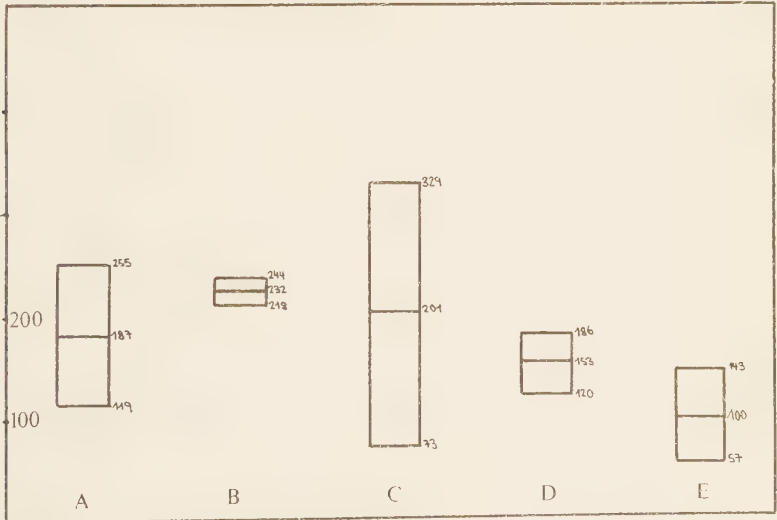


Abb 10 IgM



Bei der Addition aller Immunglobuline sowie besonders bei den Ig der Gruppe G und M werden überdurchschnittlich hohe Mittelwerte bei den Patienten der Therapiegruppe B und C gefunden und verhältnismäßig niedrige Mittelwerte bei den Patienten der Therapiegruppen D und E:

Tab. II

	$\sum \text{Ig}$	IgG	IgM
A	1920 $\pm$ 560	1460 $\pm$ 395	187 $\pm$ 68
B	2030 $\pm$ 90	1650 $\pm$ 70	232 $\pm$ 13
C	2010 $\pm$ 370	1535 $\pm$ 175	201 $\pm$ 128
D	1790 $\pm$ 190	1400 $\pm$ 70	153 $\pm$ 33
E	1800 $\pm$ 500	1385 $\pm$ 375	100 $\pm$ 43

In dieser Übersicht läßt sich das Verhalten der IgA nicht harmonisch einordnen. Sie weisen bei den einzelnen Therapiegruppen eine weitgefächerte Streuung mit sehr ähnlichen Mittelwerten auf, was nicht verwundern kann, wenn man bedenkt, daß ein häufiger Grund für eine IgA-Erhöhung lebertoxische Substanzen sind, darunter vor allem Äthanol - ein Parameter, der bei einer Nachuntersuchung schwer abzuschätzen ist. In Therapiegruppe A finden sich im Mittel IgA-Werte von 269 $\pm$ 106, in Therapiegruppe C von 272 $\pm$ 130, in

Therapiegruppe D von 235 ± 173 , in Therapiegruppe E von 312 ± 134 . Eine völlig andere IgA-Verteilung zeigen die Patienten der Therapiegruppe B, sowohl was die geringe Streuung, als auch den niedrigen Mittelwert angeht: 15 ± 40 .

2.9 Übrige Ergebnisse

Die restlichen Laborwerte bewegten sich weitgehend im Normalbereich und nutzten deshalb nicht der Thematik meiner Arbeit. Nur wegen der Vollständigkeit werden sie hier erwähnt:

- a) Die Serumtransaminasenkonzentration von SGOT und SGPT muß Werte über 12 I.E./l annehmen, um als pathologisch zu gelten. Der SGPT-Wert sollte dabei größer als der SGOT-Wert sein.

Eine unspezifische alleinige SGOT-Erhöhung (14 und 16 I.E./l zeigten zwei Patienten. Zwei Patienten hatten eine geringe Erhöhung beider Transaminasen (SGPT/SGOT = 13 I.E./l und SGPT = 16 I.E./l, SGOT = 18 I.E./l) und nur eine Patientin hatte eine deutliche, charakteristische Konzentrationszunahme: SGPT = 36 I.E./l und SGOT = 24 I.E./l.

- b) Das Serumbilirubin (Norm 1 mg%) war bei zwei Patienten um 0,1 bzw. 0,2 mg% erhöht.

- c) Die Prothrombinzeit (Norm 80 bis 100%) war bei einer Patientin verlängert: 67%.
- d) Die alkalische Phosphatase bewegt sich bei allen Patienten im Normalbereich.

2.10 Histologische Untersuchungen

Wenn man die bisher ermittelten Ergebnisse un-
kritisch zusammenfaßt, fällt auf, daß nahezu alle
Patienten zumindest einen auf Lebererkrankung ver-
dächtigen Befund aufweisen (Tab.12).

Tab 12

[illegible]

Sechs Patienten zeigen völlig unauffällige Untersuchungsergebnisse. Bei fünf Patienten (Nr. 20, 40, 43, 46, 55) scheint den Ergebnissen ein pathologisches Lebergeschehen zugrunde zu liegen. Eine Patientin (Nr. 65) dürfte mit einiger Wahrscheinlichkeit einen Spätschaden nach der akuten Hepatitis zurückbehalten haben.

Gerade bei den letztgenannten sechs Patienten war es also erforderlich, eine histologische Kontrolle des Lebergewebes vorzunehmen. Allerdings erklärten sich nur drei der sechs zu einer Leberpunktion bereit.

Die Diagnose des Histologen lautete:

Nr. 23: Es handelt sich hier um weitgehend unauffälliges Lebergewebe. Nur mäßige disseminierte grobtropfige Fettablagerungen. Wesentliche Reste einer durchgemachten Hepatitis sind hier nicht nachzuweisen.

Nr. 46: Es handelt sich hier um kleine Anteile von unauffälligem Lebergewebe mit nur mäßiggradiger Siderose. Keine entzündlichen Veränderungen, keine Verfettung.

Nr. 55: Es handelt sich um eine Leberstanze mit mäßig gemischtropfig verfettetem Lebergewebe. Entzündliche Veränderungen sind nicht nachzuweisen.

3. Statistische Auswertung

3.1 Methodik der Prüfstatistik

Zweck der b e s c h r e i b e n d e n S t a -
t i s t i k war es, Stichproben durch Angaben quan-
titativer Kennwerte (z.B. von Mittelwerten, Streuun-
gen) zu charakterisieren.

Die p r ü f e n d e S t a t i s t i k dagegen will
feststellen, ob sich die gefundenen Kennwerte mehre-
rer Stichproben nur zufällig (nicht signifikant) oder
überzufällig (signifikant) unterscheiden. Eine solche
Prüfung ist unerläßlich, wenn man von den gewonnenen
empirischen Kennwerten mehr erwartet, als lediglich
die Beschreibung eines hier und jetzt vorgefundenen
Sachverhaltes, wenn man vielmehr spezifische Befunde
auf ähnliche Sachverhalte übertragen, d. h. diese
verallgemeinern möchte.

Das Hauptproblem ist somit zugleich formuliert:
Gelten die in der Stichprobe empirisch festgestellten
Kennwerte für die Grundgesamtheit, aus der die Stich-
probe entnommen wurde? Welche Informationen vermittelt

gerade noch und gerade nicht mehr eine Stichprobe über die dazu gehörende Grundgesamtheit?

Über die Größe einer Stichprobe kann man keine allgemein verbindlichen Angaben machen: Dennoch gilt (93), um beträchtliche Differenzen zwischen zwei Gruppen nachzuweisen, genügen bereits kleine Stichproben. Je geringfügiger die Kennwertunterschiede sind, desto größer müssen die Stichproben sein, um die Signifikanz des Unterschiedes nachzuweisen. Für den Statistiker gilt eine Stichprobe als groß, sobald sie mehr als 30 Elemente umfaßt. Alle Stichproben mit $n < 30$ werden als klein bezeichnet. Andererseits gilt gerade in der Medizin bei Fragestellungen zu bestimmten Krankheitsbildern auch eine Stichprobe von $n \ll 30$ unter Umständen als groß, was vom Sprachgebrauch des Statistikers abweicht. Zusammenfassend kann man sagen:

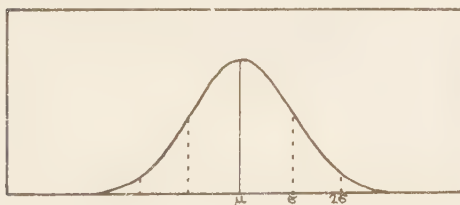
1. Je weniger Versuchspersonen zur Verfügung stehen, um so geringer ist die Aussicht, die Befunde zu sichern.
2. Jedoch wird der Umfang der Stichproben von der Prüfstatistik zur Erbringung einer Signifikanz berücksichtigt.

Da alle Stichproben als zufällige Auswahlen aus einer Grundgesamtheit angesehen werden können, und deswegen sich Mittelwert und Streuung der Stichproben ($\bar{x}$, s) ebenfalls nur zufällig von Mittelwert und Streuung der

entsprechenden Grundgesamtheit (μ, σ) unterscheiden dürfen, ist das Verfahren der Wahl, beim Vergleich von zwei Stichproben anzunehmen, sie stammen aus derselben Grundgesamtheit (Nullhypothese). Diese Hypothese kann anhand verschiedener statistischer Verfahren geprüft werden, weil man weiß, daß alle Stichproben, die man ein und derselben Grundgesamtheit entnimmt, sich im Mittelwert ($\bar{x}$) nur innerhalb bestimmter Grenzen vom Mittelwert der Grundgesamtheit (μ) unterscheiden können.

Alle Stichprobenmittelwerte sind normal verteilt:

Abb. II



Zwischen $-\sigma$ und $+\sigma$ würden 68,26% aller Stichprobenmittelwerte liegen, zwischen -2σ und $+2\sigma$ 95,44% und zwischen -3σ und $+3\sigma$ 99,73% aller Stichprobenmittelwerte. Liegt ein Stichprobenmittelwert also jenseits der 2σ -Grenze besteht eine 4,56%ige Wahrscheinlichkeit, daß er derselben und eine 95,44%ige Wahrscheinlichkeit, daß er einer anderen Grundgesamtheit entnommen ist. Liegt einen Stichprobenmittelwert sogar jenseits der 3σ -Grenze, ist es nur noch in 23 von 1000 Fällen (Überschreitungswahrscheinlichkeit) mög-

lich, daß er dieser Grundgesamtheit angehört. Wegen der besseren Handhabung werden zur Prüfung der Nullhypothese statt der α -Grenzen besser 10,5 (= 1,96 σ), 1%ige (= 2,58 σ) Überschreitungswahrscheinlichkeiten angegeben. Liegen Stichprobenmittelwerte innerhalb dieser Verteilungsabschnitte dann besteht eine einfache, mittlere oder hohe Signifikanz für die Ablehnung der Nullhypothese.

Bei Ablehnung der Nullhypothese (H_0) stimmt man gleichzeitig der Alternativhypothese (H_1) zu, die lautet: Die zwei verglichenen Stichproben mit den Mittelwerten $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ stammen mit hoher Wahrscheinlichkeit aus zwei verschiedenen Grundgesamtheiten mit den Mittelwerten μ_1 und μ_2 .

Sollte es mir beim Mittelwertvergleich der verschiedenen Laborwerte aus zwei Therapiegruppen möglich sein, eine Signifikanz für die Alternativhypothese nachzuweisen, so heißt das nicht anderes, daß die Patienten, die wegen akuter Hepatitis nach einem bestimmten Therapieschema behandelt worden sind, im Durchschnitt bei einer Nachuntersuchung bessere Laborwerte aufweisen als Patienten, die nach einem anderen Therapieschema behandelt worden sind, d. h. weniger zu Spätschäden neigen.

Bei kleinen Stichproben bietet sich der U - T e s t nach M a n n u n d W h i t n e y an, da hier nicht gesichert werden braucht, ob die Variable in den Stichproben und somit in den Grundgesamtheiten normal verteilt ist, was die Voraussetzung für ein auf die Mittelwerte bezogenes statistisches Prüfverfahren wäre.

Die Nullhypothese lautet hier also abgewandelt:

Die Variablen (das ist das Verhalten eines bestimmten Laborwertes) verhalten sich in zwei zu untersuchenden Stichproben gleich und stammen damit aus einer Grundgesamtheit.

Die Alternativhypothese lautet:

Die Variable ist in der einen Grundgesamtheit größer oder kleiner als in der anderen, die Laborwerte verhalten sich in den Therapiegruppenstichproben unterschiedlich.

Die Prüfgröße U, an der die Nullhypothese bestätigt oder abgelehnt werden kann, ermittelt sich sowohl aus den Rangzahlen aller Laborwerte der beiden zu vergleichenden Stichproben, als auch aus dem Umfang der Stichproben. Mittelwerte und Streuungen ($\bar{x}$, s) werden nicht berücksichtigt. Um die Rangzahlen zu erhalten, werden die Meßwerte beider Stichproben 1 und 2, die verglichen werden sollen, in eine gemeinsame Reihenfolge gebracht. Dabei soll die Schreib-

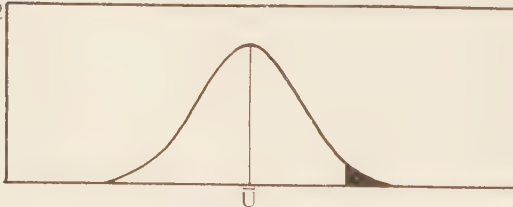
weise erkennen lassen, aus welcher Stichprobe der einzelne Wert stammt. Nachdem jedem Meßwert sein Rangplatz zugeordnet ist, werden die Summen R_1 und R_2 der Rangplätze für die beiden Stichproben getrennt berechnet.

$$\text{Es folgt: } U_1 = R_1 - \frac{n_1 (n_1 + 1)}{2}$$

$$U_2 = R_2 - \frac{n_2 (n_2 + 1)}{2}$$

Da alle nur möglichen Prüfgrößen U sich wiederum normal verteilen, besteht eine einfache Signifikanz (10%) für die Ablehnung der Nullhypothese, wenn sich eine Prüfgröße außerhalb der 90%-Fläche befindet:

Abb.12



Ebenso kann für jede beliebige Prüfgröße die Überschreitungswahrscheinlichkeit, bei der die Nullhypothese bestätigt werden mußte, angegeben werden. Dazu stehen entsprechende Tabellen zur Verfügung (93).

3.2 Bromthaleintest und Therapie

Die nach dem U-Test berechneten Überschreitungswahrscheinlichkeiten aus den Rangzahlen zweier verschiedener Therapiegruppen ergeben für die Meßdaten des Bromthaleintests folgende Prozentzahlen:

Tab 13

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	95,5	17,5	B	4	40,5	30,5	> 10 %
A	12	93,5	15,5	C	5	59,5	44,5	> 10 %
A	12	98,5	20,5	D	3	21,5	15,5	> 10 %
A	12	113,5	35,5	E	6	57,5	36,5	> 10 %
B	4	17,5	7,5	C	5	27,5	12,5	32,2%
B	4	18	8	D	3	10	4	31,4%
B	4	23,5	13,5	E	6	31,5	10,5	41,9%
C	5	28	13	D	3	8	2	7,1% (!)
C	5	39	24	E	6	27	6	6,3% (!)
D	3	14,5	8,5	E	6	30,5	9,5	50 %

Signifikante Unterschiede (Überschreitungswahrscheinlichkeit < 10%) zwischen den Therapien liegen vor, wenn man die Therapiegruppe C mit der Therapiegruppe D oder E vergleicht. Aus dem Vergleich der Rangzahlen ist zu sehen,

daß die Variable der Therapiegruppe C deutlich höher liegt, als die aller anderen Therapiegruppen, ohne daß beim Vergleich zwischen Therapiegruppe C und A, bzw. B eine Signifikanz zu ermitteln wäre.

Nahezu völlige Übereinstimmung (50% Überschreitungswahrscheinlichkeit) der Variablen findet man beim Vergleich der Therapiegruppen D und E. Die Variable der Therapiegruppe D ist im Vergleich mit allen anderen niedriger.

3.3 Bluteiweiße und Therapie

U-Test, angewandt bei den Meßdaten der Eiweißfraktionen im Plasma: Gesamteiweiß, Albumine, Alpha₂-Globuline, Gamma-Globuline.

Tab 14

	n ₁	R ₁	U ₁		n ₂	R ₂	U ₂	
A	12	115	37	B	4	21	11	> 10 %
A	12	113,5	35,5	C	5	39,5	24,5	> 10 %
A	12	87,5	9,5	D	3	32,5	26,5	> 10 %
A	12	103,5	25,5	E	6	67,5	46,5	> 10 %
B	4	17	7	C	5	28	13	27,8%
B	4	10,5	0,5	D	3	17,5	11,5	4,3% (!!)
B	4	13,5	3,5	E	6	41,5	20,5	4,5% (!!)
C	5	19	4	D	3	17	11	19,6%
C	5	24	9	E	6	42	21	16,5%
D	3	16,5	10,5	E	6	28,5	7	40,5%

Tab. 15

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	100,5	22,5	B	4	35,5	25,5	>10 %
A	12	115,5	37,5	C	5	37,5	22,5	>10 %
A	12	90,5	12,5	D	3	29,5	23,5	>10 %
A	12	11,5	33,5	E	6	55,5	34,5	>10 %
B	4	25,5	15,5	C	5	19,5	4,5	11,9%
B	4	14,5	4,5	D	3	13,5	7,5	37,2%
B	4	22,5	12,5	E	6	32,5	11,5	50,1%
C	5	23	8	D	3	43	22	23,8%
C	5	17,5	2,5	E	6	18,5	12,5	15,7%
D	3	17	11	E	6	28	7	35,7%

Tab. 16

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	99,5	21,5	B	4	36,5	26,5	>10 %
A	12	110,5	32,5	C	5	42,5	27,5	>10 %
A	12	100,5	22,5	D	3	19,5	13,5	>10 %
A	12	107,5	29,5	E	6	63,5	42,5	>10 %
B	4	21,5	11,5	C	5	23,5	8,5	40,9%
B	4	18	8	D	3	10	4	31,4%
B	4	21	11	E	6	34	14	45,7%
C	5	23,5	8,5	D	3	12,5	6,5	44,7%
C	5	28	13	E	6	38	17	39,6%
D	3	12	6	E	6	33	12	27,4%

Tab.17

	n ₁	R ₁	U ₁		n ₂	R ₂	U ₂	p
A	12	111	33	B	4	25	15	> 10 %
A	12	103,5	25,5	C	5	49,5	34,5	> 10 %
A	12	98,5	20,5	D	3	21,5	15,5	> 10 %
A	12	112,5	34,5	E	6	41,5	20,5	> 10 %
B	4	14,5	4,5	C	5	30,5	15,5	11,9%
B	4	14	4	D	3	14	8	31,4%
B	4	23,5	13,5	E	6	31,5	10,5	41,9%
C	5	25,5	10,5	D	3	10,5	4,5	24,1%
C	5	38,5	23,5	E	6	27,5	6,5	7,6% (!)
D	3	17,5	11,5	E	6	27,5	6,5	31,6%

Auch bei den Plasmaeiweißen sind bei drei Kombinationen signifikante Unterschiede bezüglich der Therapie festzustellen. Einmal sind die Gesamteiweiße bei den Patienten, die mit Hepatofalk bzw. Litrison behandelt worden waren signifikant niedriger ($p < 5\%$) als bei denen, die mit Laevulose oder Glukokortikoiden behandelt worden waren. Zum anderen zeigt die Therapiegruppe C gegenüber E eine signifikante ($p < 10\%$) Erhöhung der Gamma-Globuline.

3.4 Immunglobuline und Therapie

Die Kennwerte der Immunglobuline lassen sich ebenfalls nach dem U-Test beurteilen:

Tab. 18

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	98,5	20,5	B	4	37,5	27,5	>10 %
A	12	104	26	C	5	49	34	>10 %
A	12	99	21	D	3	21	15	>10 %
A	12	119	41	E	6	52	31	>10 %
B	4	20	10	C	5	25	10	54,8%
B	4	21	11	D	3	7	1	5,7% (!)
B	4	26	16	E	6	29	8	23,8%
C	5	25	10	D	3	11	5	28,6%
C	5	32	17	E	6	34	13	39,6%
D	3	12	6	E	6	33	12	27,4%

Tab. 19

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	95	17	B	4	41	31	>10 %
A	12	107	29	C	5	46	31	>10 %
A	12	101	23	D	3	19	13	>10 %
A	12	120	42	E	6	51	30	>10 %
B	4	23,5	13,5	C	5	21,5	6,5	24,2%
B	4	22	12	D	3	6	0	2,8% (!!)
B	4	28,5	18,5	E	6	26,5	5,5	10,8%
C	5	25,5	10,5	D	3	10,5	4,5	24,1%
C	5	33	18	E	6	33	12	33,1%
D	3	14,5	8,5	E	6	30,5	9,5	50 %

Tab. 20

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	120	42	B	4	16	6	2,5% (!!!)
A	12	114	36	C	5	39	24	> 10 %
A	12	101	23	D	3	19	13	> 10 %
A	12	115,5	37,5	E	6	55,5	34,5	> 10 %
B	4	14	4	C	5	31	16	9,5% (!)
B	4	16	6	D	3	12	6	57,1%
B	4	12	2	E	6	43	22	1,9 % (!!!)
C	5	24	9	D	3	12	6	39,3%
C	5	29	14	E	6	37	16	46,5%
D	3	11	5	E	6	34	13	19 %

Tab. 21

	n_1	R_1	U_1		n_2	R_2	U_2	p
A	12	89	11	B	4	47	37	> 10 %
A	12	108,5	30,5	C	5	44,5	29,5	> 10 %
A	12	99,5	21,5	D	3	20,5	14,5	> 10 %
A	12	137,5	59,5	E	6	33,5	12,5	< 5 % (!!)
B	4	22	12	C	5	23	8	36,5%
B	4	22	12	D	3	6	0	2,8% (!!)
B	4	34	24	E	6	21	0	0,5% (!!!!)
C	5	23	3	D	3	13	7	50 %
C	5	39	24	E	6	27	6	6,3% (!)
D	3	21,5	15,5	E	6	23,5	2,5	6,6% (!)

Die Bestimmung der Immunglobuline erwies sich am ertragreichsten für die Suche nach signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Therapieformen. In einzelnen beweist ein Vergleich der Therapiegruppe B mit D, daß die Hepatofalk^R bzw. Litrison^Rtherapie gegenüber der Laevulose^Rtherapie einen erhöhten Immunglobulinspiegel allgemein ($p < 10\%$) und besonders bei den Immunglobulinen der Gruppen G und M ($p < 5\%$) bei der Nachuntersuchung aufweist. Die tiefsten Immunglobulinspiegel findet man bei der Therapiegruppe E unter den IgM: Alle Therapiegruppen besitzen im Vergleich mit der Glukokortikoidtherapie signifikante Erhöhungen: Therapiegruppe A ($p < 5\%$),

B ($p < 1\%$),

C ($p < 10\%$),

D ($p < 10\%$).

Ähnlichen Einfluß scheint eine Therapie mit Hepatofalk^R bzw. Litrison^R auf die IgA zu haben. Fast alle Therapiegruppen besitzen, verglichen mit der Therapiegruppe B, signifikant erhöhte Werte:

Therapiegruppe A ($p < 5\%$),

C ($p < 10\%$),

E ($p < 5\%$).

3.5 Korrelationstests auf andere Parameter

Wie wir wissen, ist eine der Voraussetzungen für die Anwendung des U-Tests, die Notwendigkeit, daß die zwei zu vergleichenden Stichproben nur von einem Parameter beeinflusst werden. Man könnte sich vorstellen, daß andere Parameter einen ähnlichen oder sogar einen noch größeren Einfluß auf die Meßwerte der Nachuntersuchung hatten, als die ehemals eingeschlagene Therapie. Welche Rolle spielt z. B. die Geschlechtsverteilung, die Altersverteilung, der Schweregrad der Hepatitisserkrankung, die Zeitspanne zwischen der Krankenhausentlassung und dem Nachuntersuchungstermin oder die Diätdisziplin der Patienten?

Als Vergleichswerte werde ich jedesmal die bei der Nachuntersuchung ermittelten Bromthaleinwerte benutzen.

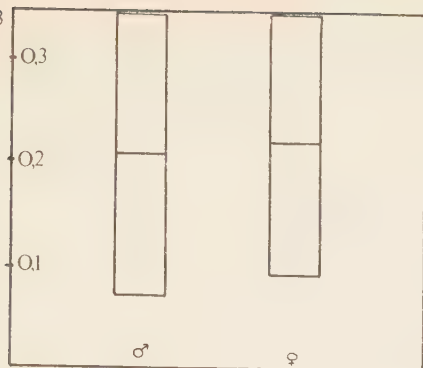
Zur Bestimmung eines signifikanten Einflusses des Geschlechtes auf den Bromthaleintest bietet sich wiederum der U-Test nach Mann und Whitney an.

Tab.22

♂	0,040	0,080	0,09	0,1	0,120	0,11	0,140	0,21	0,22	0,22	0,230	0,24	0,27	0,38	0,65
♀	0,050	0,080	0,1	0,13	0,130	0,13	0,160	0,18	0,24	0,27	0,270	0,29	0,33	0,44	0,52

Der Mittelwert der Bromthaleinwerte bei den männlichen Patienten beträgt $0,22 \pm 0,14$ mg%, bei den weiblichen Patienten bei $0,22 \pm 0,13$ mg% nach 60 Minuten.

Abb 13



Die Überschreitungswahrscheinlichkeit zeigt mit $\gg 10\%$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Meßwerten der beiden Geschlechter.

Alle anderen Parameter unterscheiden sich von den bisher geprüften dadurch, daß sie selbst aus einer Verteilung stammen und somit eine Variable besitzen. Maßzahlen für monovariablen Verteilungen waren Mittelwert und Streuung ($\bar{x}$, s), Maßzahlen für die jetzt folgenden bivariablen Verteilungen werden die Korrelationskoeffizienten (r) sein. Ein Korrelationskoeffizient kann die Größenordnung von -1 über 0 bis $+1$ annehmen. $r = -1$ besagt, es besteht ein ausgeprägtes gegensätzliches Verhältnis zwischen den beiden Variablen. $r = 0$ besagt, beide Variablen stehen in keinem statistischen Zusammenhang miteinander und $r = +1$ drückt einen positiven, streng linearen Zusam-

menhang beider Variablen aus.

Als erstes werden die Bromthaleinwerte mit dem Alter der Patienten verglichen:

Tab 23

Alter	0-0,1	0,11-0,2	0,21-0,3	0,31-0,4	0,41-0,5	0,51-0,6	0,61-0,7
21-30	1	3	2	0	0	0	0
31-40	4	3	3	1	1	1	1
41-50	2	2	1	0	0	0	0
51-60	0	0	1	0	0	0	0
61-70	0	0	2	0	0	0	0
71-80	0	0	1	0	0	0	0
81-90	0	0	1	0	0	0	0

Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = + 0,05$

Aus dem Stichprobenumfang läßt sich aus Tabellen, die nach einem Rechenverfahren von Fisher erstellt worden sind, der erforderliche Korrelationskoeffizient ablesen, der nötig ist, damit ein signifikanter Unterschied zu $r = 0$ besteht. In einem Kollektiv von 30 Patienten hätte er bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% $r = \pm 0,35$ betragen müssen. Es kann also angenommen werden, daß beide Variablen in keinem statistischen Zusammenhang stehen.

Der Schweregrad der Hepatitiserkrankung läßt sich an der Heilungsgeschwindigkeit ablesen (zwischen Therapie und Abheilung war kein Zusammenhang aufzuzeigen). Zur Bestimmung der Heilungsgeschwindigkeit dienen während des Krankenhausaufenthaltes im allgemeinen zwei Laborwerte: Der Serumbilirubin-spiegel und der Serum-GPT-Spiegel.

Während des Krankenhausaufenthaltes der Nachuntersuchten dauerte es unterschiedlich lange (19 bis 102 Tage) bis der SGPT-Spiegel auf <20 I.E./l gesunken war. Besteht zwischen dem Zeitraum der nötig war, daß sich der SGPT-Spiegel normalisierte und dem bei der Nachuntersuchung gefundenen Bromthaleinwert irgendeine lineare Korrelation (bei 26 Pat.)?

Tab 24

Zeit \	0-01	011-02	021-03	031-04	041-05	051-06	061-07
0 — 20	0	2	0	0	1	0	0
21 — 40	4	1	4	1	0	1	0
41 — 60	2	4	2	1	0	0	1
61 — 80	0	0	1	0	0	0	0
81 — 100	0	0	0	0	0	0	0
101 — 120	0	1	0	0	0	0	0

Der Korrelationskoeffizient r beträgt $-0,074$ und liegt somit weit unter dem Richtwert von $r_{\alpha} = 0,05 = \pm 0,35$.

Ähnliche Ergebnisse erhält man, wenn man die Zeit bis zur Normalisierung ($<1,2$ mg%) des Serumbilirubins (16 - 59 Tage) mit den bei der Nachuntersuchung gewonnenen Bromthaleinwerten vergleicht (bei 27 Pat.).

Tab.25

Zeit \	0-01	01-02	02-03	03-04	04-05	05-06	06-07
0 — 10	0	0	0	0	0	0	0
11 — 20	1	2	0	0	0	0	0
21 — 30	1	2	2	0	1	0	0
31 — 40	2	1	4	0	0	0	0
41 — 50	1	3	2	1	0	1	0
51 — 60	1	0	0	1	0	0	1

Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,27$.

Denkbar wäre auch ein Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Bromthaleinbelastung bei der Nachuntersuchung und der Zeit, die seit dem Krankenhausaufenthalt vergangen ist (bei 101 Pat.).

Tab.26

Zeit \	0-01	01-02	02-03	03-04	04-05	05-06	06-07
0 — 20	1	0	0	0	0	0	0
21 — 40	3	0	1	0	1	0	0
41 — 60	1	1	0	1	0	0	0
61 — 80	0	0	4	1	0	1	1
81 — 100	2	3	1	0	0	0	0
101 — 120	0	4	1	0	0	0	0
> 120	0	0	2	0	0	0	0

Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,05$.

Da als eine wichtige Voraussetzung zur Vermeidung von Spätschäden nach akuter Hepatitis besonders häufig das Einhalten der vorgeschriebenen Diät angegeben wird, interessiert der Zusammenhang zwischen Diät-disziplin und Bromthaleinergebnissen bei der Nachuntersuchung (bei 23 Pat.).

Tab.27

Diät \	0 - 0,4	0,4 - 0,8	0,8 - 0,9	0,9 - 0,95	0,95 - 0,98	0,98 - 0,99	0,99 - 1
< 1	2	2	3	1	0	0	1
1 - 2	1	2	3	1	1	1	0
> 2	0	3	2	0	0	0	0

Der Korrelationskoeffizient r beträgt $- 0,09$.

Es besteht also kein signifikanter Unterschied zu $r = 0$.

4. Diskussion und Schlußfolgerung

72 streng ausgewählte Patienten, die von 1962 bis 1970 am Klinikum Westend (Berlin) wegen akuter Hepatitis nach fünf Therapieschemata behandelt worden waren, wurden zu einer Nachuntersuchung aufgefordert. Es war die Frage zu prüfen, ob in Abhängigkeit zur angewandten Therapie eine auffällige Verteilung der posthepatitischen Komplikationen resultierte. 30 der 72 Patienten erklärten sich zu einer klinischen Kontrolle bereit (ein Patient war infolge seines Leberleidens verstorben). Zur Bewertung wurden Anamnese, Statuserhebung, Blutserumanalysen und in drei Fällen eine histologische Kontrolle herangezogen.

Elf Patienten gaben subjektive Beschwerden seit der Lebererkrankung an, bei sieben Patienten wurde ein objektiver Befund, der auf eine Lebererkrankung hindeutet, ermittelt. Nach dem U-Test waren signifikante Unterschiede zwischen den Laborwerten der einzelnen Therapiegruppen nachzuweisen:

1. Eine Therapie mit Bettruhe, Diät, Vitamin- und zusätzlichen Cholingaben (Litrison[®] oder Hepatofalk[®])

bewirkte gegenüber einer Therapie mit derselben Basistherapie, aber statt Cholin- zusätzlicher Laevulosegabe einen erniedrigten Gesamteiweiß- spiegel im Plasma, einen erhöhten Immunglobulin- spiegel, insbesondere der IgG und IgM. Die Litrisonⁿ- bzw. Hepatofalktherapieⁿ zeigte ebenfalls einen abgesunkenen Plasmaeiweiß- und einen erhöhten IgM-Gehalt, wenn man sie mit einer Glukokortikoidtherapie vergleicht.

2. Zusätzlich ließ die Cholintherapie einen signifikanten Einfluß auf die IgA-Konzentration erkennen: Gegenüber allen anderen Therapieformen mit Ausnahme der Laevulosetherapie wurde bei der Nachuntersuchung ein erniedrigter IgA-Spiegel beobachtet.
3. Eine andere Therapieform bestand aus einer Basistherapie und zusätzlicher Verabreichung von essentiellen Phospholipiden (Essentiale 303ⁿ). Die Patienten, die nach dieser Therapie behandelt worden waren, wiesen bei der Nachuntersuchung gegenüber der Laevulose- oder Glukokortikoidtherapie eine verschlechterte Bromthaleinclearance auf. Dazu waren gegenüber der Glukokortikoidtherapie die Gammaglobuline und Immunglobuline der Gruppe M signifikant erhöht.
4. Eine Therapie mit Glukokortikoiden führte im Vergleich mit allen anderen Therapiegruppen zu einem Abfall der IgM.

Obwohl das Patientenkollektiv nach Geschlecht, Alter, und Schweregrad der Erkrankung großen Beschränkungen unterworfen war, um eine repräsentative Stichprobe zu erhalten, lag bei den Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt worden waren, der Tag der Krankenhausentlassung mehr als sechs Jahre zurück, während bei allen anderen Therapiegruppen seit diesem Tag selten mehr als sechs Jahre vergangen waren. Jedoch war keine Korrelation zwischen dem Ausfall des Bromthaleintests und der verstrichenen Zeit seit der Krankenhausentlassung festzustellen, ähnlich wie keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen des Bromthaleintests und dem Geschlecht, dem Alter und der Diätdisziplin der Patienten oder dem Schweregrad der Hepatitisserkrankung bestand.

Natürlich darf man aus diesen Aussagen nicht folgern, daß diese oder jene Therapie gehäuft Spätschäden verursacht, wenn sie in einzelnen Punkten einen Einfluß auf die Laborwerte feststellen ließ.

Endgültige Aussagen können erst histologische Untersuchungen des Lebergewebes erbringen. Hier erwies sich an drei Beispielen, daß Patienten mit mehreren pathologischen Laborwerten weitgehend unauffälliges Lebergewebe im Punktat zeigten. In zwei Fällen war nur eine leichte Verfettung der Leberepithelien und in einem Fall eine unbedeutende Siderose der Sternzellen festzustellen. Der Einwand, eine ungezielte Punktion

kann durchaus gesundes Lebergewebe treffen, während andere Gebiete entzündlich alteriert sind, kann nicht darüber hinwegtäuschen, daß wahrscheinlich unter den 30 Patienten nur ein einziger typisch chronischer Verlauf vorliegt. Bei dieser Patientin, die leider eine Punktion ablehnte, kann aufgrund stark pathologischer, leberspezifischer Laborwerte (hohe Transaminasen, stark erhöhte Bromthaleinplasmakonzentration nach 60 Min. usw.) eine chronische Hepatitis vermutet werden.

Meine Untersuchungen über die Leberergebnisse decken sich nicht mit vergleichbaren Berichten anderer Autoren, die ebenfalls über ein kleines Patientengut verfügten: Ich kann weder die Ergebnisse von Thaler (1969), der bei Glukokortikoidtherapie vor dem Auftreten von Rezidiven warnt (91), noch die von Wegner (1963), der den essentiellen Phospholipiden eine besondere Wirkung auf die vollständige Ausheilung der akuten Hepatitis zuspricht (95), bestätigen. Teile meiner Ergebnisse stimmen am ehesten mit den Berichten Siedes (1964) überein, der nach Glukokortikoidtherapie eine deutliche Verminderung der Spätkomplikationen beobachtet hat (83). Wichtig scheint mir bei der Bewertung der Laborergebnisse der günstige Einfluß, den Laevulose und die Glukokortikoide auf die bei der Nachuntersuchung erhaltene Bromthalein clearance hatten.

Da die vielen Nebenwirkungen der Glukokortikoide bekannt sind, ist es in diesem Fall gut zu wissen, daß die Gabe von Laevulose ähnliche Erfolge bei der Nachuntersuchung erkennen ließ.

Zwei Punkte müssen zur Kritik angeführt werden, die allerdings nicht für die Ergebnisse dieser Untersuchung allein gelten, sondern auch bei Berichten mit ähnlicher Aufgabenstellung Gültigkeit haben:

1. Eine Zahl von 30 Patienten kann nicht von sich in Anspruch nehmen, repräsentativ zu sein.
2. Die Diagnose eines chronischen Hepatitisverlaufes läßt sich nicht aus Anamnese, Status und Laborwerten stellen. Sicherheit brächte einzig allein die histologische Untersuchung des Lebergewebes.

Beide Voraussetzungen sind jedoch schwer zu erfüllen, wenn man bedenkt, daß die Bereitschaft der Bevölkerung zu einer Nachuntersuchung bei einer Erkrankung, die teilweise schon mehrere Jahre zurückliegt, sehr gering ist.

Viel eher ist dieser Bericht ein Beweis dafür, daß es nach mehrmaliger Aufforderung und auch unter persönlichem Einsatz möglich war, 30 von 49 erreichbaren Patienten dazu zu bewegen, mehrere Stunden für eine Untersuchung ihrer Leberfunktion aufzubringen.

Mein Dank für das Zustandekommen der Befunde gilt auch diesen Patienten.

5. Zusammenfassung

30 Patienten, die an Virushepatitis erkrankt waren, ließen sich nach einem Zeitraum von zwei bis zehn Jahren auf posthepatitische Verläufe untersuchen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die ehemals angewandte Therapie geworfen, ob bei etwaigen Spätschäden ein Zusammenhang zur Therapie feststellbar war. Eine Patientin zeigte alle Laborwerte, Beschwerden und Befunde, die auf eine chronische Hepatitis hinweisen. Drei Patienten mit mehreren pathologischen Laborwerten oder anderen charakteristischen Befunden wiesen bei der histologischen Kontrolle nur geringgradige Verfettung oder Siderose des Lebergewebes auf. Zwischen dem pathologischen Ausfall der einzelnen Laborwerte und den angewandten Therapien wurden teilweise signifikante Zusammenhänge gefunden. Eine Therapie mit Hepatofalk, Litrison oder Essentiale schien einen negativen Einfluß auf die späteren Leberfunktionswerte zu haben, eine Therapie mit Laevulose oder Glukokortikoiden dagegen einen positiven Einfluß.

6. Literaturverzeichnis

1. Albert, L. und G. Rasch: Therapievergleiche bei der infektiösen Hepatitis.
Inauguraldissertation an der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, 1973.
2. Anders, W. : Epidemiologie bei der Hepatitis infectiosa.
Münch. med. Wschr. 111 (1969), 829.
3. Beck, K. und E. Richter: Über die Wirkung von Glucose und Fructose auf die Glucoronidbildung beim gesunden Menschen.
Klin. Wschr. 40 (1962), 75.
4. Beck, K., P. M. Reisert und H. W. Bayer: Über den Einfluß synthetischer Glucocorticoide auf die Bildung und Ausscheidung gepaarter Glucoronsäuren.
Klin. Wschr. 42 (1964), 524.
5. Beck, K., F. Azini und P. M. Reisert: Über den Einfluß synthetischer Glucocorticoide auf die Bildung und Ausscheidung gepaarter Glucoronsäuren.
Klin. Wschr. 45 (1967), 428.
6. Bericht von der Lebertagung in Leyden:
Münch. med. Wschr. 102 (1960), 1310.
7. Bianchi, P. : Pathologische Anatomie der Virushepatitis.
Münch. med. Wschr. 111 (1969), 822.
8. Bianchi, P., C. Bianchi Porro, M. Coltorti, L. Dordanoni, C. Del Vecchio Blanco, V. Jagiolo, R. Rarini, I. Menozzi, R. Naccorato, L. Pagliaro, C. Spano und G. Verme: Occurrence of Australia Antigen in chronic hepatitis in Italy.
Gastroenterology 62 (1972), 482.

9. Blumberg, B. S., H. J. Alter und S. Visnich: A "new" antigen in leukemia serum.
J. Amer. med. Ass. 191 (1965), 541.
10. Bericht von der Davoser Diskussion um die Volksseuche Hepatitis.
Selecta 15 (1969), 1213.
11. Chalmers, T. C., R. D. Eckhard, W. E. Reynolds, J. G. Cigarroa jr., N. Deane, R. W. Reifenshtein, C. W. Smith und C. S. Davidson: The treatment of infectious hepatitis. Controlled studies of the effect of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease on the incidence of relapses and residual abnormalities.
J. clin. Invest. 3 (1955), 1163.
12. Chalmers, T. C.: Pathogenesis and treatment of the hepatic failure.
New engl. J. Med. 263 (1960), 77.
13. Chalmers, T. C. und G. F. Grady: Viral hepatitis.
Practitioner 191 (1963), 11.
14. Deinhardt: Referat auf der 6. Lebertagung der Sozialmediziner Bad Mergentheim, 17. - 19. Oktober 1969.
Med. und Ernährung 10 (1969), 239.
15. Demling, L. und R. Gromotka: Über den Einfluß von heißen Katalplasmen und Bettruhe auf die Durchblutung der menschlichen Leber in therapeutischer Sicht.
Klin. Wschr. 38 (1960), 599.
16. Demling, L.: Die Therapie der akuten Hepatitis.
Med. Klin. 58 (1963), 723.
17. Demling, L.: Therapie der Hepatitis und Zirrhose.
Münch. med. Wschr. 44 (1966), 2231.
18. Drews, J. und V. Sachs: Untersuchung zur Spezifität des Australia-Antigen-Nachweises.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 971.
19. Franken, F. H.: Seditativa und Lebererkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 433.
20. Franken, F. H. und B. Wiechers: Ergometrische Untersuchungen zur körperlichen Belastbarkeit chronisch Leberkranker.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 528 - 531.
21. Gallagher, N. D. und S. J. M. Goulston: Persistent acute viral hepatitis.
Brit. med. J. 1 (1962), 906.

22. Gleichmann, E. und H. Deicher: Differenzierung der Hyper-gamma-Globulinämie bei entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 45 (1967), 684 - 685.
23. Gleichmann, E. und H. Deicher: Quantitative Immunglobulinbestimmung im Serum als Parameter der Entzündungsreaktion bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 74 (1968), 539 - 542.
24. Gleichmann, E. und H. Deicher: Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten: I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlaufe der akuten Hepatitis.
Klin. Wschr. 46 (1968), 171 - 176.
25. Gleichmann, E. und H. Deicher: Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten: II. Chronisch entzündliche Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 46 (1968), 794 - 802.
26. Gros., H. : Die Cholinbehandlung schwerer Leberparenchymschäden.
Dtsch. Med. Wschr. 74 (1949), 440.
27. Gros., H. : Kritische Bemerkungen zur Glukokortikoidtherapie bei chronischen Lebererkrankungen.
Med. Klin. 58 (1963), 726 - 728.
28. Gros., H. und W. Herzog: Chronische Hepatitis.
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 20.
29. Gros, H. und E. Mückler: Über die Behandlung akuter und chronischer Leberkrankheiten mit einem neuen Vitamin-Kombinationspräparat.
Med. Welt 52 (1961), 2737.
30. Heilmeyer, L., F. Schmid und H. A. Kühn: Erfahrungen mit der Cortisonbehandlung bei Virushepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 992.
31. Heilmeyer, L. und K. Beck: Zur Therapie der akuten Virushepatitis.
Wien.klin. Wschr. 78 (1965), 687.
32. Heilmeyer, L. und K. Beck: Zur Therapie der akuten Virushepatitis.
Münch. med. Wschr. 15 (1969), 837.
33. Henneberg, G.: Zum Problem der Ätiologie der Hepatitis infectiosa.
Münch. med. Wschr. 109 (1967), 2525.
34. Holland, P. V., J. H. Walsh, A. G. Morrow, R. H. Purcell: Failure of Australia antibody to prevent posttransfusion hepatitis.
Lancet 2 (1969), 553 - 555.
35. Holle, G.: Über elektronenmikroskopische Befunde in der Leber bei Virushepatitis und über das Problem des hepatozellulären Ikterus.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 2089 - 2093.

36. Kaboth, V., A. Schober, H. Arndt, I. Vido, H. Selmair, E. Gallasch, P. Verma, R. Thomssen und W. Creutzfeld: Australia (SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2157.
37. Kalk, H.: Klinische Untersuchungen über die Frage des latenten Leberschadens.
Dtsch. med. Wschr. 58 (1932), 1119.
38. Kalk., H.: Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica in ihrer Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen.
Dtsch. med. Wschr. 72 (1947), 308.
39. Kalk., H. und F. Büchner: Das bioptische Bild der Hepatitis epidemica.
Klin. Wschr. 25 (1947), 874.
40. Kalk, H. und E. Wildhirt: Die Diät bei der Behandlung akuter und chronischer diffuser Leberparenchymschäden.
Dtsch. med. Wschr. 77 (1952), 1052.
41. Kalk., H. und E. Wildhirt: Die Therapie der akuten Leberdystrophie. Therapiewoche 5 (1954), 111.
42. Kalk., H.: Zirrhose und Narbenleber.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1957.
43. Kautzsch, E.: Therapievergleiche bei akuter Hepatitis epidemica.
Med. Klin. 60 (1965), 1401.
44. Kommerell, B. und G. Schettler: Die Glucocorticoidtherapie bei akuter Virushepatitis und ihren Folgekrankheiten.
Münch. med. Wschr. 111 (1969), 180.
45. Krüger, H. R. und A. Adolphs: Die Diagnose der chronischen Hepatitis.
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr. 24 (1964), 1 - 16.
46. Krugmann, S., J. P. Giles und J. Hammond: Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection.
JAMA 200 (1967), 365.
47. Krugmann, S. und J. P. Giles: Viral Hepatitis.
JAMA 212 (1970), 1019.
48. Kühn, H. A.: Die Therapie der Virushepatitis.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 63 (1957), 266.
49. Kühn, H. A.: Die formale Pathogenese der Hepatitis epidemica nach Untersuchungen an Leberpunktaten.
Beitr. path. Anat. 109 (1947), 589.

50. Kühn, H. A. und H. Baur: Vergleichende Therapie der akuten Virushepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 1956.
51. Kühn, H. A. : Die Diätbehandlung der Leberkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 891.
52. Kühn, H. A. und E. Kuntz: Behandlung der akuten Virushepatitis.
Med. Klin. 62 (1967), 1853.
53. Kühn, H. A. und K. Loeschke: Zur Frage der chronischen Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1355.
54. Kuntz, E. und H. A. Kühn: Systematik und Klinik der chronischen Hepatitis.
Med. Klin. 64 (1969), 2227 - 2241.
55. Lindner, H. : Der heutige Stand der Hepatitisbekämpfung.
Dtsch. Ärzteblatt 11 (1965), 622.
56. Lindner, H. : Grenzen und Gefahren der perkutanen Leberbiopsie.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), 622.
57. Lindner, H. : Die perkutane Leberbiopsie.
Gräffelfing 1970.
58. Lindner, H. : Lebererkrankungen im Spiegel der Leberblindpunktion.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2044.
59. Lindner, H. und M. Kohlhaas: Zumutbarkeit der Leberblindpunktion.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 440 - 441.
60. Nilius, R., K. Schneider und I. Arens: Verhalten der Immunglobuline im Serum bei akuter Virushepatitis.
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr. 32 (1972), 123 - 126.
61. Nilius, R. und B. Zipprich: Leserzuschrift zu Sailer.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2424.
62. Nissen, K. : Therapie der Hepatitis.
Zschr. Ärztl. Fortbild. 53 (1964), 95 - 101.
63. Pickert, H. , H. Hennig und K. Müller: Über die chronische Hepatitis.
Dtsch. med. J. 14 (1963), 221.
64. Popper, H. und F. Schaffner: Die Leber.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1961.
65. Popper, H. und F. Schaffner: Die Mesenchymreaktion auf Parenchym-schädigung. Zum Problem der chronischen Hepatitis.
Med. Welt 20 (1965), 1082.
66. Popper, H. : Die chronische Hepatitis.
Internist 7 (1966), 8.

67. Prince, A. M. : An Antigen detected in the blood during the incubation period of Serum-hepatitis.
Proc. nat. Acad. Sci. 60 (1968), 814 - 821.
68. Prince, A. M. : Relation of Australia an SH - Antigens.
Lancet 2 (1968), 462 - 463.
69. Prince, A. M. : Role of Serumhepatitis virus in chronic liver disease.
Gastroenterology 60 (1971), 913 - 921.
70. Richterlich, R. : Klinische Chemie.
S. - Karger Verlag, Basel, 1971.
71. Sailer, D., W. Grabner. und G. Berg: Das quantitative Verhalten der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) bei chronischen Lebererkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1559.
72. Schettler, G. : Die Therapie der Virus-Hepatitis und ihre Folgezustände.
Ther. Gegenwart 101 (1962), 197.
73. Schettler, G. : Behandlung der Lebererkrankungen in der Praxis.
Fortschr. Med. 82 (1964), 535.
74. Schettler, G. : Die Behandlung der Hepatitis in der Praxis.
Therapiewoche 18 (1970),
75. Schettler, G. : Innere Medizin, Band II.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.
76. Schettler, G. (Hrsg.) : Phospholipide .
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.
77. Schmid, M. : Die chronische Hepatitis.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1966.
78. Schmid, M. : in Siegenthaler, W. : Klinische Pathophysiologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.
79. Siede, W. und A. Klamp.: Die Behandlung der Virushepatitis mit Prednison.
Med. Klin. 51 (1956), 2210.
80. Siede, W. : Die Eiweißtherapie der Leber.
Ärztli. Fortbild. 6 (1958), 156.
81. Siede, W. und R. Klamp. : Die Behandlung der akuten Virushepatitis mit Corticoderivaten.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 333.
82. Siede, W. und A. Klamp.: Die derzeitige Behandlung der akuten Virushepatitis.
Münch. med. Wschr. 105 (1963), 13.

83. Siede, W. : Therapie der akuten Hepatitis.
Münch. med. Wschr. 110 (1968), 2022.
84. Siede, W. : Referat auf der 6. Lebertagung der Sozialmediziner,
Bad Mergentheim, 17. - 19. Oktober 1969.
Med. u. Ernährung 10 (1969), 239.
85. Siede, W. und R. Kröhl: Zeitgemäße Diagnostik von Leberkrank-
heiten.
Dtsch. Ärzteblatt 34 (1972), 2189 und 35 (1972), 2239.
86. Stoffel, W. : Untersuchungen über die Biosynthese von Membran-
phospholipiden.
Zschr. f. physiol. Chem. 347 (1966), 102 - 117.
87. Stoffel, W. : Zur Feinstruktur von Membranen der tierischen
Zelle.
Arzneim. Forsch. 19 (1969), 253 - 59.
88. Südhof, H., H. Kuhlmann und P. K. Riegel: Zur Methodik und Be-
wertung des Bromthaleintestes.
Med. Welt 12 (1961), 1075.
89. Teubner, K. : Fragen aus der Praxis: Welchen diagnostischen
Aussagewert hat der Bromthaleintest?
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1541 - 1542.
90. Thaler, H. : Ätiologie und Pathogenese von Leberzirrhosen.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 369.
91. Thaler, H. : Leberbiopsie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1969.
92. Thaler, H. : Vitamintherapie bei Leberkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1581.
93. Weber, E. : Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissen-
schaftler, Landwirte und Mediziner.
Fischer Verlag, Jena, 1961.
94. Weise, H. J. : Zur gegenwärtigen Kenntnis zur Epidemiologie der
Virus-Hepatitis.
Zeitschr. f. Allgemeinmed. 8 (1972), 365.
95. Wegner, H. : Essentielle Phospholipide in der Therapie der
Hepatitis infectiosa.
Münch. med. Wschr. 107 (1965), 227.
96. Wepler, W. und E. Wildhirt: Klinische Histopathologie der Leber.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
97. Wildhirt, E. : Die Behandlung der akuten Virushepatitis mit
Orotsäure und Cholin.
Ther. Umschau. 19 (1962), 387.

98. Wildhirt, E. : Besondere Verlaufsformen der chronischen Lebererkrankungen.
Hippokrates 31 (1960), 611.
99. Wildhirt, E. : Vitamin - C - Behandlung der akuten Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 1181.
100. Wildhirt, E. : Das Terminalstadium der Leberkrankheiten und das Coma hepaticum.
Internist 6 (1965), 439 - 446.
101. Wildhirt, E. : Laboratoriumsdiagnostik der akuten Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 885 - 886.
102. Wildhirt, E. : Heinz Kalk zum 70. Geburtstag.
Med. Welt 27 (1965), 1540 - 1541.
103. Wildhirt, E. : Die persistierende Hepatitis.
Landarzt 43 (1967), 906.

Lebenslauf

Name:	Ronald Matthias
geboren:	am 24. Oktober 1949 in Berlin als Sohn des Kaufmanns Helmut Matthias und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Moser.
eingeschult:	am 1. April 1956 in die 21. Grundschule, Berlin-Charlotten- burg
umgeschult:	am 1. April 1960 auf das Cani- sius-Kolleg-Gymnasium, wo ich die
Reifeprüfung	am 4. Februar 1969 bestand.
Immatrikulation	zum Sommersemester 1969 an der Freien Universität Berlin.
Naturwissenschaftliche Vorprüfung:	am 17. März 1970
Ärztliche Vorprüfung:	am 4. Okt. 1971
Ärztliche Prüfung:	am 13. Februar 1975 mit der Gesamtnote "sehr gut" bestan- den.
Medizinalassistentenzeit	ab 1. April 1975 an der chirurgischen Universitäts- klinik Heidelberg.

